

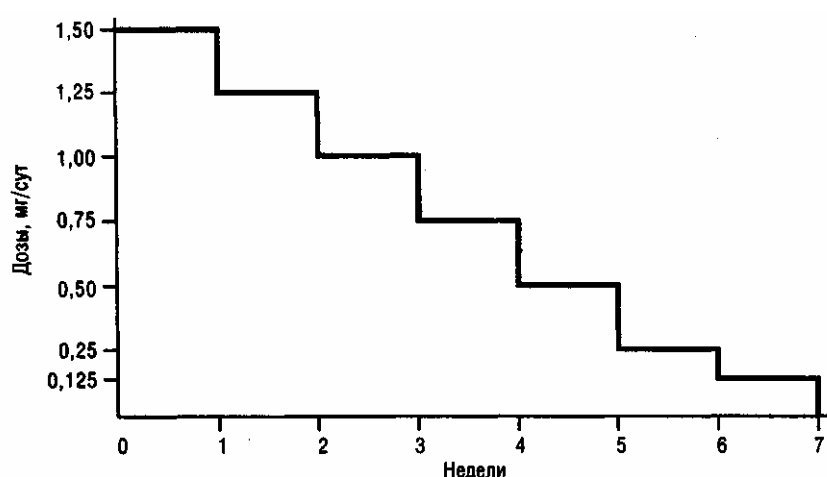


Рис. 13.1. Предполагаемая схема постепенной отмены альпразолама. При использовании дозировки свыше 2 мг/сут дозировку снижают на 0,5 мг/сут один раз в неделю. По достижению суточной дозировки в 2 мг (или в случае, если больной принимал альпразолам в дозировке не более 2 мг/сут) дальнейшее снижение осуществляется уменьшением дозировки на 0,25 мг еженедельно вплоть до полной отмены

При отмене альпразолама у больных, принимающих препарат в дозировке свыше 2 мг/сут, уменьшение дозировки производится по 0,5 мг/сут. Каждое последующее снижение дозировки следует через недельные интервалы. По достижению суточной дозировки в 2 мг или у больных, принимавших альпразолам в дозировке не выше 2 мг/сут, каждое последующее снижение проводится не больше чем на 0,25 мг/сут с соблюдением таких же недельных интервалов.

Клоназепам

В данных нескольких открытых клинических испытаний сообщалось о значительном улучшении клинического состояния или достижении состояния ремиссии при лечении больных с ПР клоназепамом [55-61]. В одном из исследований

с использованием плацебо контроля и двойного слепого метода проводилось сравнение эффективности альпразолама и юоназепам-ма. Было показано, что оба препарата превосходят по эффективности плацебо и вполне сопоставимы между собой [62]. В большинстве

случаев наибольший терапевтический эффект при назначении клоназепама достигается в течение первой недели, поэтому отсутствие реакции на прием препарата в течение этого периода может быть предиктором отрицательного результата терапии [40,56,63]. Обострение симптоматики в период между приемами препарата для клоназепама не описано. Эффективность клоназепама при лечении ПР изучена недостаточно, поскольку препарат не зарегистрирован FDA как средство лечения этого заболевания.

Эффективность долгосрочной терапии

При катamnестическом наблюдении в течение одного года 20 больных с ПР или агорафобией с паническим расстройством, принимающих клоназепам, Pollack и др. сообщали о том, что у 90% больных сохранялся достигнутый терапевтический эффект [40]. Хотя реакция больных на клиническое действие препарата не менялась, однако у 40% из них дозировку пришлось увеличивать в течение наблюдаемого периода для поддержания достигнутого эффекта. Около 50% больных за этот же период прекратили прием клоназепама в связи с возникающими осложнениями, неадекватной терапевтической реакцией или предпочитая ранее используемые средства.

Дозировки

Величина эффективной суточной дозировки клоназепама колеблется от 0,25 до 9 мг. У большинства больных, наблюдавшихся в ходе открытого исследования Pollack и др., терапевтический эффект достигался и поддерживался при средней дозировке 2-3 мг/сут [63]. В сравнительном исследовании альпразолама и клоназепама средние дозировки составили 5,2 мг/сут и 2,4 мг/сут соответственно [62]. В связи с относительно длительным периодом полувыведения препарат можно назначать 2 раз в день. Доза препарата в утренний прием вначале должна быть несколько меньшей. Это необходимо для того, чтобы в течение нескольких дней сформировалась толерантность к выраженному седативному действию этого препарата.

Перевод на назначения альпразолама

В рамках открытого клинического исследования Herman и др. наблюдали 48 больных с ПР, успешно лечившихся альпразоламом, но переведенных на назначения клоназепама в связи с беспокойством, возникающим у больных между приемами препарата, или из-за симптомов "отдачи" в утренние часы [64]. Большинство больных продолжали лечение клоназепамом на протяжении 40 недель при средней дозировке препарата 1,5 мг/сут. Терапевтический эффект был сопоставим с таковым при назначении альпразолама. 34 больных оценили клоназепам как лучший препарат, чем альпразолам, 5 — как аналогичный альпразоламу.

Осложнения при терапии клоназепамом

Наиболее выраженным побочным действием клоназепама, наблюдаемым в течение первых 2-3 дней лечения, является чрезмерная седация. У некоторых больных она может носить более продолжительный характер. Дополнительно описаны следующие признаки:

- Атаксия.
- Раздражительность.
- Тошнота.
- Дистимия.

При продолжительном катамнестическом исследовании Pollack и др. наблюдали, что

5 больных были вынуждены прекратить лечение, а четырем больным потребовалось значительно снизить дозировки препарата в связи с непереносимостью побочных эффектов (в основном седативного действия) [40].

Так же, как и в случае с альпразоламом, прием клоназепама может вызывать у некоторых больных возникновение *депрессивной симптоматики*. Так, в исследовании Pollack и др. только у 10% больных, продолжавших принимать клоназепам, имелись указания на депрессивные состояния в анамнезе, а среди больных, прекративших прием препарата, у 47% имелись указания на перенесенные в прошлом депрессивные или дистимические состояния [40]. При возникновении у больных с ПР признаков депрессии на фоне приема клоназепама эти авторы рекомендуют снижать дозировки препарата или дополнительно назначать антидепрессанты.

Существуют определенные данные, что применение клоназепама чаще приводит к возникновению депрессивной симптоматики, чем прием альпразолама. При сравнении 177 больных, леченных клоназепамом, с аналогичными больными, принимавшими альпразолам, Cohen и Rosenbaum показали, что депрессия возникала у 5,5% больных в первой группе и только у 0,7% больных во второй [65].

В одной из ранних работ отмечалась высокая частота возникновения агрессивного поведения у неврологических больных (преимущественно детей) при приеме клоназепама [66]. В других работах также сообщалось о появлении у незначительной части больных признаков раздражительности и угрожающего поведения на фоне приема клоназепама [40,67]. Однако многие ученые, применявшие клоназепам при лечении ПР, не наблюдали подобного побочного эффекта [55,58].

Клинические признаки, возникающие при прекращении приема клоназепама

Существуют представления о том, что в связи с длительным действием клоназепама, его применение в меньшей степени сопровождается возникновением синдрома отмены и быстрым возобновлением признаков панического расстройства. Ограни-

ченность объективных данных о применении препарата у больных с ПР не позволяет подтвердить это предположение, однако известно сообщение о возникновении умеренных признаков тревоги при прекращении его назначения [58]. При постепенной отмене терапии клоназепамом у больных с различными психическими расстройствами, как правило, не возникало никаких основных проявлений синдрома отмены [68,69]. Прекращение назначений клоназепама, так же как и других БЗД, следует проводить постепенно, потому что резкая отмена препарата может вызвать формирование выраженных признаков абстиненции [70, 71].

Другие бензодиазепиновые препараты

Имеются некоторые данные о том, что более высокие, чем обычно, дозировки БЗД с меньшей потенцированностью действия могут оказать положительный терапевтический эффект при лечении ПР [17, 24,41, 72-75]. Например, в исследованиях, сравнивающих альпразолам с лоразепамом или диазепамом, указывается на приблизительно равную эффективность этих препаратов [24,41, 75, 76].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что многим больным с паническим расстройством может быть показана продолжительная терапия препаратами бензодиазепинового ряда. К счастью, большинство клинических катамнестических исследований указывают на отсутствие толерантности к антипаническому — антифобическому действию этих препаратов. Более того, похоже, что многим больным при проведении поддерживающей терапии требуются более низкие, чем изначальные, дозировки БЗД [77]. При необходимости прекращения назначения препаратов его следует проводить постепенно с одновременным наблюдением за возможным появлением симптомов отмены или обострения основного заболевания (см. также гл. 12). Более легко осуществляется прекращение лечения, вероятно, вследствие использования высокопотенцированных БЗД более длительного действия [78].

Антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты

Результаты сравнительных исследований эффективности трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов реаптейка серотонина (SSRI) и ингибиторов моноами-ноксидазы (ИМАО) в сравнении с плацебо при лечении больных с паническим расстройством приведены в табл. 13.3-13.5. Результаты исследований, сравнивающих альпразолам или SSRI со стандартными ТЦА, обобщены в табл. 13.6 и 13.7. Все препараты обладали несомненным преимуществом в сравнении с плацебо и были сопоставимы между собой.

Имипрамин является наиболее широко изученным трициклическим антидепрессантом при лечении ПР и агорафобии, а имеющиеся данные свидетельствуют о его высокой эффективности [79, 80]. Имеются также указания на эффективность при лечении ПР и других ТЦА:

- Дезипрамина.
- Нортриптилина.
- Амитриптилина.
- Доксепина [79,81].

В большинстве исследований, сравнивающих эффективность имипрамина и альпразолама, но не во всех, указывается, что оба препарата вызывают сопоставимое уменьшение клинических симптомов, однако развитие клинического действия трициклического антидепрессанта происходит значительно медленнее и занимает от 2 до 12 недель [20, 23,25,35, 76,82].

Трициклические антидепрессанты, дополнительно к антихолинергическому и гипотензивному действию, могут вызывать ухудшение клинического состояния больных на ранних этапах лечения, увеличивая уровень тревоги, волнение и дисфорию (эффект чрезмерной стимуляции) [83]. Такое же явление наблюдается и при назначении SSRI. Именно это побочное явление в наибольшей степени ограничивает возможность применения ТЦА при лечении панических расстройств. Повышение переносимости больными

Таблица 13.3.**Эффективность трициклических антидепрессантов в сравнении с плацебо: лечение панического расстройства**

Число исследований	Число больных	Число больных проявивших положительную реакцию на ТЦА, %	Число больных проявивших положительную реакцию на плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
7	1072	72	51	21	51,4	7×10^{-13}

Таблица 13.4.**Эффективность селективных ингибиторов реаптейка серотонина в сравнении с плацебо: лечение панического расстройства**

Число исследований	Число больных	Число больных проявивших положительную реакцию на SSRI, %	Число больных проявивших положительную реакцию на плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
4	148	80	30	50	35,5	3×10^{-9}

Таблица 13.5.**Эффективность ингибиторов моноаминоксидазы в сравнении с плацебо: лечение панического расстройства**

Число исследований	Число больных	Число больных проявивших положительную реакцию на ИМАО, %	Число больных проявивших положительную реакцию на плацебо, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
3	92	90	34	56	29,3	6×10^{-8}

Таблица 13.6.**Эффективность альпразолама в сравнении с трициклическими антидепрессантами: лечение панического расстройства**

Число исследований	Число больных	Число больных проявивших положительную реакцию на альпразолам, %	Число больных проявивших положительную реакцию на ТЦА, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
3	868	71	68	3	0,5	НЗ

Таблица 13.7.**Эффективность селективных ингибиторов реаптейка серотонина в сравнении с трициклическими антидепрессантами: лечение панического расстройства**

Число исследований	Число больных	Процент больных проявивших положительную реакцию на SSRI, %	Процент больных проявивших положительную реакцию на ТЦА, %	Различие, %	Среднее квадратическое отклонение	Значение <i>p</i>
3	133	73	63	10	1,3	НЗ

этого осложнения можно достигать с помощью назначения низких начальных дозировок (до 10 мг) с дальнейшим их постепенным повышением. Также можно дополнительно назначать БЗД на непродолжительное время до появления терапевтического действия антидепрессантов.

Данные относительно возможного возникновения рецидива после отмены ТЦА весьма скудны и противоречивы, частично в связи с нечеткостью определения самого понятия рецидива. Имеющиеся данные контролируемых и открытых клинических испытаний свидетельствуют о возникновении рецидивов после прекращения назначения антидепрессантов. Например, Sheehan и Raji указывают, что у большинства наблюдаемых ими больных произошло повторное возникновение симптоматики после прекращения медикаментозных назначений [84]. Частота возникновения подобных рецидивов колеблется в разных работах от 33 до 90% [20, 79, 83, 85-90].

Gittleman-Klein и Klein провели двойное слепое исследование с плацебо контролем 35 детей, страдающих школьной фобией непсихотического уровня [91]. Положительный терапевтический эффект при назначении имипрамина наблюдался у всех детей, а при назначении плацебо положительная реакция возникала только у 21% больных. Школьную фобию можно трактовать как возрастной вариант панических расстройств, что доказывает эффективность имипрамина при этих состояниях.

Селективные ингибиторы реаптейка серотонина

В данных нескольких исследований последовательно указывается, что SSRI, такие как флуок-сетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин (так же, как кломипрамин и тразодон) обладают эффективным антипаническим действием, хотя, может быть, несколько меньшим, чем имипрамин [23, 92-96]. Более приемлемый профиль побочных свойств делает SSRI препаратами первого выбора.

Ингибиторы моноаминоксидазы

Почти в то же время, когда Klein исследовал имипрамин в Соединенных Штатах, ученые в

Англии отметили, что у некоторых больных с истерией проявляется положительная реакция на ИМАО. Впоследствии исследователи в Англии и Канаде показали, что ИМАО обладают преимуществом по отношению к плацебо при лечении больных истерией с фобическими проявлениями (один из вариантов состояний, которые описал Klein).

Клинический опыт свидетельствует, что *траниципромин* может являться эффективным антипаническим средством, однако контролируемые испытания, которые могли бы это подтвердить, не проводились. А вот эффективность *фенелзина* была подтверждена как в открытых, так и в контролируемых испытаниях [20, 97, 98]. Время наступления клинического эффекта у этих препаратов не отличается от такового при использовании других антидепрессантов. Необходимость соблюдать специфическую диету может ограничить применение ИМАО у некоторых больных. К сожалению, частота возникновения обострений при отмене назначений ИМАО сопоставима с таковой при назначении БЗД и трициклических антидепрессантов. Например, Kelly, проводя катам-нестическое наблюдение 246 больных, показал, что в течение первого года после прекращения приема ИМАО у 50% больных возник рецидив [99].

Другие виды лекарственной терапии

Некоторые данные свидетельствуют в пользу применения противосудорожных препаратов (в частности, дивалпроэкса) в терапии панических расстройств [100-102]. С учетом того, что эти препараты действуют на ГАМК-нейротрансмиттерную систему, можно говорить о целесообразности их назначения больным с терапевтически резистентными состояниями в рамках панических расстройств как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими ГАМКергическими веществами (например, клоназепам) [103]. Проводимые в настоящее время контролируемые клинические испытания позволяют уточнить значение этих препаратов в терапии панических расстройств.

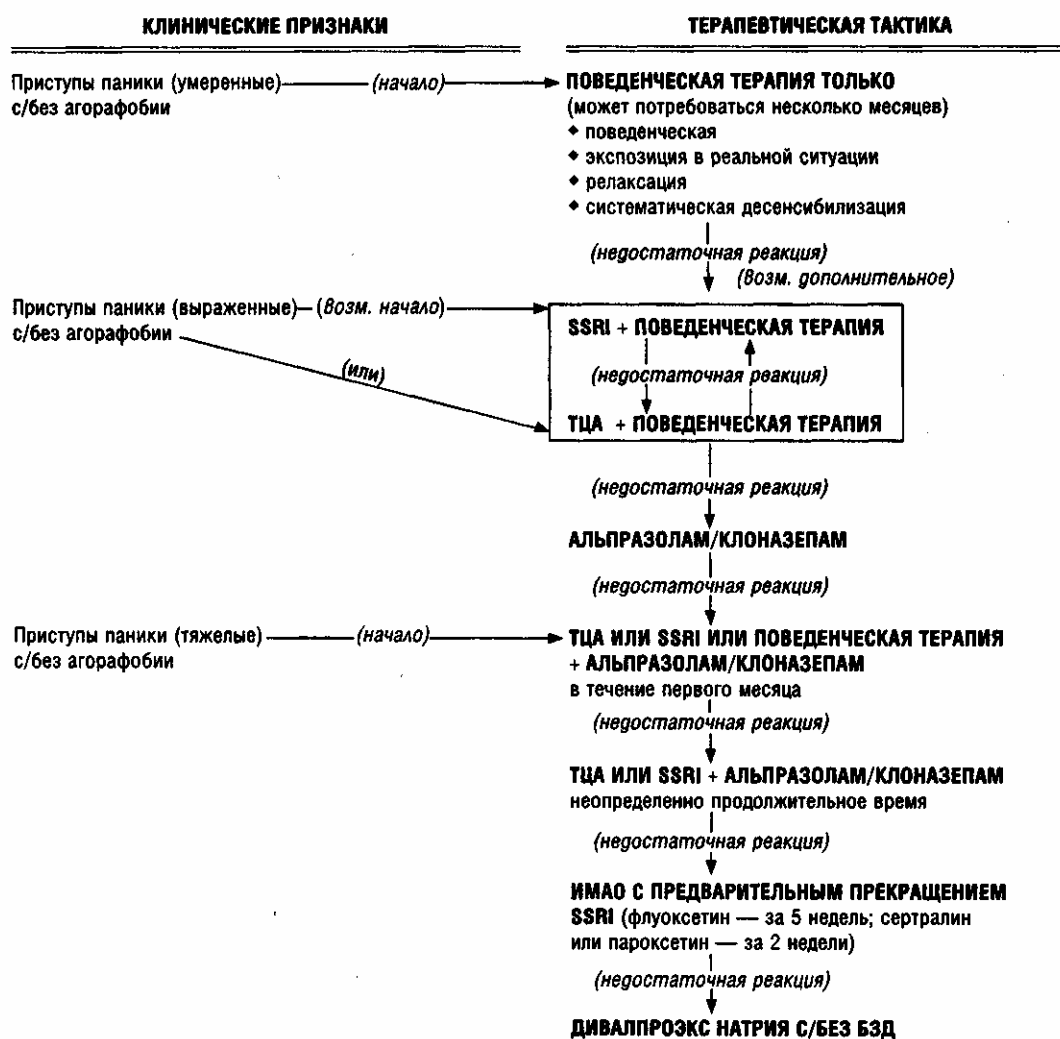


Рис. 13.2. Схема лечения панического расстройства с агорафобией или без

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПАНИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

К эффективным немедикаментозным способам лечения относятся:

- Терапия экспозицией в ситуацию.
- Когнитивная терапия.
- Прикладные техники релаксации [104-108].

Неэкспозиционные виды терапии, согласно Marks, не позволяют достичь устойчивого и

надежного снижения испытываемых больным страхов [104]. Хотя выдерживание больного в ситуации, которой он опасается, вызывает у него ощущение выраженного дискомфорта, однако признаки улучшения появляются уже спустя несколько часов. Для получения максимального эффекта может потребоваться несколько недель или месяцы. Достигнутый эффект в некоторых случаях наблюдается спустя 4-8 лет без какой-либо медикаментозной терапии [109].

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

В нескольких исследованиях было показано, что комбинация *имипрамина с поведенческой терапией* была эффективней, чем каждый из этих способов по отдельности. Терапевтическая эффективность сочетанного проведения *поведенческой терапии и БЗД* систематически не изучалась [110-113]. В обзоре литературы, проведенном Wardle, было показано, что эффективность применения диазепам на фоне экспозиционной терапии в трех исследованиях из четырех была выше, чем применение плацебо в сочетании с психотерапией [114].

Систематического объективного изучения эффективности комбинированной терапии *БЗД и трициклическими антидепрессантами* также не проводилось. Тем не менее некоторые практические врачи в целях достижения быстрого терапевтического эффекта и предупреждения развития зависимости и возникновения выраженного синдрома "отдачи", формирующихся при длительном использовании и резкой отмене БЗД, прибегают к сочетанному назначению альпразолама и имипрамина. В рамках такого комбинированного лечения дозировки альпразолама постепенно снижаются и отменяются по мере достижения терапевтического уровня концентрации имипрамина [115].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Паническое расстройство и связанные с ним проявления могут существенно нарушать социальное функционирование больных. Данные о том, что определенные способы лекарственной терапии позволяют эффективно препятствовать возникновению панических приступов, вселяли надежду тысячам таких больных. Для достижения оптимальных результатов терапии тем не менее требуется дополнительное применение различных методов поведенческой терапии, для того чтобы купировать все соответствующие компоненты этого расстройства (панические приступы, предшествующую тревогу, реакции фобического избегания).

В Приложениях I и J обобщаются соответствующие диагностические критерии, а на рис. 13.2 приводится схема принятия терапевтического решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klein DF. Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes. *Psychopharmacologia* 1964; 5: 397-408.
2. Carey G, Gottesman II. Twin and family studies of anxiety, phobic and obsessive disorders. In: Klein DF, Rabkin J, eds. *Anxiety: new research and changing concepts*. New York: Raven Press, 1981.
3. Weissman MM, Klerman GL, Markowitz JS, et al. Suicidal ideation and suicide attempts in panic disorder and attacks. *N Engl J Med* 1989; 321: 1209-1214.
4. Johnson J, Weissman MM, Klerman GL. Panic disorder, comorbidity, and suicide attempts. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 805-808.
5. Fawcett J. Suicide risk factors in depressive disorders and in panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (3,suppl): 9-13.
6. Lepine JP, Chignon JM, Teherani MS. Suicide attempts in patients with panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:144-149.
7. Cohen M, White P. Life situations, emotions and neurocirculatory asthenia. *Psychosomatic Medicine* 1951; 13: 335-357.
8. Pitts FN, McClure JN. Lactate metabolism in anxiety neurosis. *N Engl J Med* 1967; 277:132-136.
9. Kelly D, Mitchell-Heggs N, Sherman D. Anxiety and the effects of sodium lactate assessed clinically and physiologically. *Br J Psychiatry* 1971; 119:129-141.
10. Liebowitz RR, Gorman JM, Fyer A, et al. Lactate provocation of panic attacks. II. Biochemical and physiologic findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 709-719.
11. Nutt D, Lawson C. Panic attacks. A neurochemical overview of models and mechanisms. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 165-178.
12. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Panic disorder and primary unipolar depression. A comparison of background and outcome. *J Affective Disord* 1983; 5:311-317.
13. Uhde TW, Boulenger JP, Roy-Byrne PP, et al. Longitudinal course of panic disorder: clinical and biological considerations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1985; 9: 39-51.
14. Breier A, Charney DS, Heninger GR. Agoraphobia with panic attacks: development,

diagnostic stability and course of illness.
Arch Gen Psychiatry 1986; 43:1029-1036.

15. Markowitz JS, Weissman MM, Ouellette R, et al. Quality of life in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 984-992.
16. Weissman MM. Impact of panic disorder on the quality of life. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New York, May 1990.
17. Judd FK, Norman TR, Burrows GD. Pharmacotherapy of panic disorder. *Int Rev Psychiatry* 1990; 2: 287-298.
18. Klosko JS, Barlow DH, Tassinari RB, Cerny JA. Alprazolam vs. cognitive behavior therapy for panic disorder: a preliminary report. In: Hand I, Witchen HU, eds. *Panic and phobias*. New York: Springer Verlag, 1988; 54-65.
19. Chouinard G, Annable L, Fontaine R, Solyom L. Alprazolam in the treatment of generalized anxiety and panic disorders: a double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 1982; 77: 229-233.
20. Sheehan DV, Claycomb JB, Surnam OS. The relative efficacy of alprazolam, phenelzine, and imipramine in treating panic attacks and phobias. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Los Angeles, May 1984.
21. Sheehan DV, Coleman JH, Greenblatt DJ, et al. Some biochemical correlates of panic attacks with agoraphobia and their response to a new treatment. *Clin Psychopharmacol* 1984; 4: 66-75.
22. Charney DS, Heninger GR. Noradrenergic function and the mechanism of action of antianxiety treatment. I. The effect of long-term alprazolam treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 458-467.
23. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. Drug treatment of panic disorder: the comparative efficacy of imipramine, alprazolam, and trazodone. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 580-586.
24. Dunner DL, Ishiki D, Avery DH, Wilson LG, Hyde TS. Effect of alprazolam and diazepam on anxiety and panic attacks and panic disorder: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 458-460.
25. Rizley R, Kahn RJ, McNair DM, Frankenthaler LM. A comparison of alprazolam and imipramine in the treatment of agoraphobia and panic disorder, *Psychopharmacol Bull* 1986; 22: 167-172.
26. Ballenger JC, Burrows GD, DuPont RL, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. I. Efficacy in short-term treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 413-422.

27. Clark DB, Taylor CB, Roth WT, et al. Surreptitious drug use by patients in a panic disorder study. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 507-509.
28. Coryell W, Noyes R. Placebo response in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 1138-1140.
29. Marks IM, De Albuquerque A, Cottraux J, et al. The "efficacy" of alprazolam in panic disorder and agoraphobia: a critique of recent reports. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:668-670.
30. DuPont RL, Pecknold JC. Alprazolam withdrawal in panic disorder patients. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Dallas, Texas, May 1985.
31. Sheehan DV. One-year follow-up of patients with panic disorder and withdrawal from long-term antipanic medications. In: Program and abstracts of the Panic Disorder Biological Research Workshop, April 16, 1986, Washington, DC: 35.
32. Fyer AJ, Liebowitz MR, Gorman JM, et al. Discontinuation of alprazolam in panic patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 303-308.
33. Nagy LM, Krystal JH, Woods SW, Charney DS. Clinical and medication outcome after short-term alprazolam and behavioral group treatment in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 993-999.
34. Ballenger JC, Lydiard RB, Lesser IM, Rubin RT, DuPont RL. Acute fixed dose alprazolam study in panic disorder patients. Presented at the Pharmacology/ Pharmacokinetic Studies Workshop at the Panic Disorder Biological Research Workshop, Washington, DC, April 1986.
35. Uhlenhuth EH, Matuzas W, Glass RM, et al. Response of panic disorder to fixed doses of alprazolam or imipramine. *J Affective Disord* 1989; 17: 261-270.
36. Sheehan DV. Benzodiazepines in panic disorder and agoraphobia. *J Affective Disord* 1987; 13: 169-181.
37. Rashid K, Patrisi G, Cook B. Multiple serious symptom formation with alprazolam. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Montreal, Canada, May 1988.
38. Noyes R, DuPont RL, Pecknold JC, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: patient acceptance, side effects, and safety. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:423-428.
39. Lydiard BR, Laraia MT, Ballenger JC, Howell EF. Emergence of depressive symptoms in patients receiving alprazolam for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 664-665.

40. Pollack MH, Tesar GE, Rosenbaum JF, et al. Clo nazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia: a one-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 302-304.
41. Charney DS, Woods SW, Goodman WK, et al. The efficacy of lorazepam in panic disorders. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, Illinois, May 1987.
42. Noyes R, DuPont RL, Pecknold J, et al. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 423-428.
43. Pyke RE, Kraus M. Alprazolam in the treatment of panic attack patients with and without major depression. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:66-68.
44. Rosenbaum JE, Woods SW, Groves JE, et al. Emergence of hostility during alprazolam treatment. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 792-793.
45. Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142:98-100.
46. Kowley G, Springen K, Iarovice D, Hager M. Sweet dreams or a nightmare? *Newsweek* 1991; (Aug 19): 38-44.
47. Pecknold JC, Swinson RP, Kuch K, Lewis CP. Alprazolam in panic disorder and agoraphobia: results from a multicenter trial. III. Discontinuation effects. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:429-436.
48. Roy-Byrne PP, Dager SR, Cowley DS, Vitaliano P, Dunner DL. Relapse and rebound following discontinuation of benzodiazepine treatment of panic attacks: alprazolam versus diazepam. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 860-865.
49. Mellman TA, Uhde TW. Withdrawal syndrome with gradual tapering of alprazolam. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1464-1466.
50. Rickels K, Schweizer E, Weiss S, Zavodnick S. Maintenance drug treatment for panic disorder. II. Short- and long-term outcome after drug taper. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:61-68.
51. Burrows GD, Norman TR, Judd FK, Marriott PF. Short-acting versus long-acting benzodiazepines: discontinuation effects in panic disorders. *J Psychiatr Res* 1990; 24 (Suppl 2): 65-72.
52. Levy AB. Delirium and seizures due to abrupt alprazolam withdrawal: case report. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 38-39.
53. Noyes R Jr, Chaudhry DR, Domingo DV. Pharmacologic treatment of phobic disorders. *J Clin Psychiatry* 1986;47:455-452.
54. Brown JL, Hauge Kf. A review of alprazolam withdrawal. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20:837-884.

55. Spier SA, Tesar GE, Rosenbaum JF, et al. Treatment of panic disorder and agoraphobia with clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 238-242.
56. Tesar GE, Rosenbaum JF. Successful use of clonazepam in patients with treatment resistant panic. *J Nerv Ment Dis* 1986; 174:477-482.
57. Fontaine R, Chouinard G. Antipanic effect of clonazepam. *Am J Psychiatry* 1984; 141:149.
58. Fontaine R. Clonazepam for panic disorders and agitation. *Psychosomatics* 1985; 26 (Suppl 12): 13-16.
59. Beaudry P, Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Clonazepam in the treatment of patients with recurrent panic attacks. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 83-85.
60. Beckett A, Fishman SM, Rosenbaum JF. Clonazepam blockade of spontaneous and CO₂ inhalation-provoked panic in a patient with panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:475-76.
61. Judd FK, Burrows GD. Clonazepam in the treatment of panic disorder [Letter]. *Med J Aust* 1986; 145 (1): 59.
62. Tesar GE, Rosenbaum JE, Pollack MH, et al. Clonazepam versus alprazolam in the treatment of panic disorder: interim analysis of data from a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl): 16-19.
63. Pollack MH, Rosenbaum JE, Tesar GE, et al. Clonazepam in the treatment of panic disorder and agoraphobia. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 141-144.
64. Herman JB, Rosenbaum JF, Brotman AW. The alprazolam to Clonazepam switch for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 175-178.
65. Cohen LS, Rosenbaum JF. Clonazepam: new uses and potential problems. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl 10): 50-55.
66. Browne TR. Clonazepam. *N Engl J Med* 1978; 299: 812-816.
67. Karson CN, Weinberger DR, Bigelow L, et al. Clonazepam treatment of chronic schizophrenia: negative results in a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1627-1628.
68. Albeck JH. Withdrawal and detoxification from benzodiazepine dependence: a potential role for Clonazepam. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl 10): 43-48.
69. Patterson JF. Withdrawal from alprazolam dependency using Clonazepam: clinical observations. *J Clin Psychiatry* 1990; 5 (Suppl 5): 47-49.

70. Jaffe R, Gibson E. Clonazepam withdrawal psychosis [Letter]. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 193.
71. Ghadirian AM, Gauthier S, Wong T. Convulsions in patients abruptly withdrawn from clonazepam while receiving neuroleptic medication [Letter]. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 686.
72. Noyes R Jr, Anderson DJ, Clancy J, et al. Diazepam and propranolol in panic disorder and agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 287-292.
73. Rickels K, Schweizer EE. Benzodiazepines for treatment of panic attacks: a new look. *Psychopharmacol Bull* 1986; 22:93-99.
74. Howell EF, Laraia M, Ballenger JC, Lydiard RB. Lorazepam treatment of panic disorder. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May 1987.
75. Schweizer E, Fox I, Case WG, Rickels K. Alprazolam versus lorazepam in the treatment of panic disorder. Presented at the Annual NCDEU Meeting, Key Biscayne, FL, May 1987.
76. Ballenger JC, Howell EF, Laraia MT, et al. Comparison of four medications in panic disorder. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May 1987.
77. Davidson JRT. Continuation treatment of panic disorder with high-potency benzodiazepines. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 12A): 31-37.
78. Pollack MH. Long-term management of panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 5): 11-13.
79. Lydiard RB, Ballenger JC. Antidepressants in panic disorder and agoraphobia. *J Affective Dis* 1987; 13:153-168.
80. Liebowitz MR. Antidepressants in panic disorders. *Br J Psychiatry* 1989; 155 (Suppl 6): 46-52.
81. Lydiard RB. Desipramine in agoraphobia with panic attacks: an open, fixed-dose study. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 258-260.
82. Schweizer E, Rickels K, Weiss S, Zavodnick S. Maintenance drug treatment of panic disorder. I. Results of a prospective, placebo-controlled comparison of alprazolam and imipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 51-60.
83. Noyes R, Garvey MJ, Cook BL, Samuelson L. Problems with tricyclic antidepressant use in patients with panic disorder or agoraphobia: results of a naturalistic follow-up study. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:163-169.
84. Sheehan DV, Pajji BA. Panic disorder. In: Dunner DL, ed. *Current psychiatric therapy*. Philadelphia: Saunders, 1992; 275-282.

85. Zitrin CM, Klein DF, Woerner MG, et al. Treatment of phobias: I. Comparison of imipramine hydro-chloride and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:125-138.

86. Fyer AJ, Liebowitz MR, Gorman JM, et al. Comparative discontinuation of alprazolam and imipramine in panic patients. Presented at the Annual Meeting of the ACNP, San Juan, Puerto Rico, December 1988.

87. Mavissakalian M, Michelson L. Two-year follow-up of exposure and imipramine treatment of agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1106-1112.

88. Zitrin CM, Juliano M, Kahan M. Five-year relapse rate after phobia treatment. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago, May 1987.

89. Cohen SD, Monteiro W, Marks IM. Two-year follow-up of agoraphobics after exposure and imipramine. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 276-281.

90. Mavissakalian M, Perel JM. Protective effects of imipramine maintenance treatment in panic disorder with agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1992; 149:1053-1057.

91. Gittleman-Klein R, Klein DF. Controlled imipramine treatment of school phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25: 204-207.

92. Gorman JM, Liebowitz MR, Fyer AJ, et al. An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 329-332.

93. Schneier FR, Liebowitz MR, Davies SO, et al. Fluoxetine in panic disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(2): 119-121.

94. Den Boer JA, Westenberg HGM, Kammerbeek WDJ, et al. Effect of serotonin uptake inhibitors in anxiety disorders: a double-blind comparison of clo-mipramine and fluvoxamine. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 21-32.

95. Mavissakalian M, Perel J, Bowler K, et al. Trazodone in the treatment of panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *Am J Psychiatry* 1987; 144:785-787.

96. Black DW, Wesner R, Bowers W, Gabel J. A comparison of fluvoxamine, cognitive therapy, and placebo in the treatment of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:44-50.

97. Lydiard RB, Ballenger JC. Panic-

related disorders: evidence for the efficacy of the antidepressants. *J Anx Disord* 1988; 2: 77-94.

98. Buigues J, Vallejo J. Therapeutic response to phe-nelzine in patients with panic disorder and agoraphobia with panic attacks. *J Clin Psychiatry* 1987;48: 55-59.

99. Kelly D, Guirguis W, Frommer E, Mitchell-Heggs N, Sargant W. Treatment of phobic states with antidepressants. A retrospective study of 246 patients. *Br J Psychiatry* 1970; 116: 387-398.
100. Lum M, Fontaine R, Elie R, Ontiveros A. Probable interaction of sodium divalproex with benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15 (2): 269-273.
101. Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. Valproic acid and panic disorder. *Can J Psychiatry* 1990; 35 (3): 248-250.
102. Roy-Byrne PP, Ward NG, Donnelly PJ. Valproate in anxiety and withdrawal syndromes. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl 3): 44-48.
103. Ontiveros A, Fontaine R. Sodium valproate and clonazepam for treatment-resistant panic disorder. *J Psychiatr Neurosci* 1992; 17(2): 78-80.
104. Marks IM. Fears, phobias and rituals. New York: Oxford University Press, 1987.
105. Barlow DH. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. New York: Guilford Press, 1988.
106. Clum GA, Borden JW. Etiology and treatment of panic disorders. *Prog Behav Modif* 1989; 24: 192-222.
107. Beck AT, Emery G. Anxiety disorders and phobias: a cognitive perspective. New York: Basic Books, 1985.
108. Ost LG. Applied relaxation: description for a coping technique and review of controlled studies. *Behav Res Ther* 1987; 25: 397-409.
109. Marks I, O'Sullivan G. Drugs and psychological treatments for agoraphobia/panic and obsessive-compulsive disorders. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 650-658.
110. Mavissakalian M, Michelson L, Dealy RS. Pharmacological treatment of agoraphobia: imipramine versus imipramine with programmed practice. *Br J Psychiatry* 1983; 143: 348-355.
111. Telch MJ, Agras WS, Taylor CB, et al. Combined pharmacological and behavioral treatment of agoraphobia. *Behav Res Ther* 1985; 23; 325-335.
112. Mavissakalian M, Michelson L. Agoraphobia: relative and combined effectiveness of therapist-assisted in vivo exposure and imipramine. *J Clin Psychiatry* 1986; 47: 117-122.
113. Klein DF, Ross DC, Cohen P. Panic and avoidance in agoraphobia: application of path analysis to treatment studies. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 377-385.
114. Wardle J. Behavioral therapy and benzodiazepines: allies or antagonists? *Br J Psychiatry* 1990; 156: 163-168.
115. Sargent M. NIMH Report: Panic disorder. *Hosp Comm Psychiatry* 1990; 41: 621-623.

Обсессивно-компульсивное расстройство

Обсессии (навязчивые идеи) являются спровоцированными длительно существующей тревожной идеями, образами или влечениями, которые воспринимаются как собственные мысли. Они воспринимаются больным как навязчивые и бессмысленные. Больной стремится сопротивляться возникновению этих переживаний, пытаясь игнорировать, подавлять или нейтрализовать их. Обычно содержание этих представлений связано со следующим:

- Загрязнением или заражением.
- Агрессией.

- Безопасностью или ущербом и неприятностями.

- Сексуальными проблемами.
- Религиозной добродетельностью.
- Опасениями соматического неблагополучия.
- Чрезмерным стремлением к порядку и точности.

При наличии другого заболевания диагноз обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) требует, чтобы навязчивые представления не были направлены на эту болезнь.

Компульсиями (навязчивые действия, ритуалы) считаются постоянно повторяющиеся, целенаправленные поступки, возникающие как ответ на обсессии и следующие определенным правилам и стереотипам. Внутренний смысл

этих поступков заключается в нейтрализации навязчивых мыслей, но при этом больной вновь воспринимает их как бессмысленные и чрезмерные. К наиболее частым болезненным ритуалам ОТНОСЯТСЯ:

- Уборка.
- Мытье.
- Проверка.
- Чрезмерное наведение порядка.
- Счет.
- Повторение.
- Собираение, коллекционирование.

Дополнительным условием диагноза ОКР является определение тяжести наблюдаемых явлений. Такие симптомы должны тягостно восприниматься больным, наблюдаться достаточно продолжительное время (их проявление должно занимать от нескольких часов до нескольких дней) и существенно влиять на обычное функционирование больного. Больные не всегда охотно делятся своими переживаниями, поэтому врачу в беседе с такими больными следует прибегать к контрольным вопросам типа: "Как часто вы стремитесь перемывать руки? Не хочется ли вам часто пересчитывать одно и то же?" [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Согласно данным эпидемиологического исследования Национального института психического здоровья распространенность ОКР, считавшегося раньше достаточно редким заболеванием, составляет 2,5% в общей популяции населения [2]. Приблизительно такая же распространенность была показана и в других эпидемиологических исследованиях (например, данные обследования в Эдмонтоне, Канада, указывают на *U/o*) [3]. В ходе двуступенчатого исследования подростковой популяции на первом этапе проводился предварительный скрининг более 5000 учеников средней школы с помощью опросника ОКР, а затем 13 опытных клиницистов проводили полуструктурированные индивидуальные интервью. В этом исследовании были получены данные о распространенности ОКР среди подростков, аналогичные данным о взрослом населении ($1,9 \pm 0,7\%$) [4]. У более чем половины

больных ОКР заболевание впервые проявляется в возрасте до 21 года (в среднем $19,8 \pm 1,9$). Обычно начинаясь в детстве, подростковом или юношеском возрасте, заболевание наблюдается на протяжении всей жизни, хотя его выраженность может меняться в определенные периоды [5]. Менее чем у 10% больных заболевание развивается в зрелом возрасте, при этом характер манифестации отличается в некоторых случаях только содержанием болезненных представлений [6].

Rasmussen высказал предположение о трех психологических дисфункциях, лежащих в основе заболевания:

- Неестественное изменение *способа оценки риска*.
- Патологические сомнения.
- Потребность в *подтверждении несомненности, безупречности и совершенства* [1].

Межкультуральные исследования свидетельствуют, что ОКР может возникать в различных социальных группах, по существу, лишь незначительно различаясь в содержании болезненных представлений. Например, навязчивости у жителей Саудовской Аравии связаны с их религиозными представлениями об ассоциации между молитвой и телесным омовением, а индусы в большей степени могут быть озабочены внешней чистотой и порядком, что занимает значительное место в их религии и культуре [7].

КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА

У значительной части больных ОКР (до 50%) также может наблюдаться сопутствующее депрессивное расстройство. У многих больных наблюдаются отдельные сопутствующие депрессивные симптомы в виде подавленного настроения, чувства безнадежности и неблагополучия, расстройства сна и других витальных признаков. Такое коморбидное депрессивное расстройство развивается раньше, чем традиционная депрессия (в возрасте до 21 года вместе с развитием ОКР). У больных ОКР также с большей частотой, чем в общей популяции населения, наблюдаются такие расстройства, как *фобии, пароксизмальные панические расстрой-*

ства, злоупотребление алкоголем, В недавнем исследовании Eisen и коллеги (1997) показали, что 7,8% больных ОКР (6 из 77 наблюдаемых больных) соответствуют диагностическим критериям DSM-III-R как для ОКР, так и для *шизофрении* или *шизоаффективного расстройства* [8].

Особенно важной представляется наблюдаемая связь с *синдромом де ля Туретта*. Распространенность тиков среди больных ОКР выше, чем в общей популяции населения. И наоборот, обсессивно-компульсивные признаки являются достаточно типичными для больных синдромом де ля Туретта. Таким образом, существует четкая ассоциация между синдромом де ля Туретта и ОКР. Синдром де ля Туретта носит наследственный характер передачи [9]. Значение наследственных факторов при ОКР изучено недостаточно, однако существует предположение, что это заболевание как минимум частично имеет генетическую природу [10].

В ходе нескольких обширных исследований оценивалась частота встречаемости ОКР у больных с синдромом де ля Туретта [11, 12]. У родственников больных с такой сочетанной патологией также отмечались синдром де ля Туретта (18%) и ОКР (10%). Среди родственников больных, страдавших только синдромом де ля Туретта, у 17% наблюдалось или то же заболевание, или хронические тики, а у 14% — ОКР. Таким образом, частота встречаемости ОКР была одинаковой среди родственников больных только синдромом де ля Туретта и родственников больных синдромом де ля Туретта и коморбидным ОКР. В катамнестических исследованиях было также показано, что у значительной части детей, больных ОКР, с возрастом развивается синдром де ля Туретта [13].

Большое число больных ОКР страдают также различными двигательными расстройствами, и наоборот, различные двигательные расстройства включают в свою структуру признаки ОКР. К таким заболеваниям относятся:

- Хорея Сиденгама.
- Постэнцефалитическая болезнь Паркинсона.
- Болезнь Гентингтона [14].

Можно говорить также о связи между ОКР и синдромами органического поражения голов-

ного мозга, эпилепсией и заболеваниями, связанными с патологией базальных ганглиев.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ ОБСЕССИВНО- КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Нам до сих пор не известен полный спектр клинических проявлений ОКР. Но в случае существования специфически эффективных лекарственных препаратов можно было бы предполагать, что клиническая симптоматика, редуцированная под воздействием этих препаратов, является одним из вариантов проявления ОКР [15]. Ряд клинических симптомокомплексов может быть отнесен к проявлениям ОКР. Их совместная принадлежность к этому расстройству включает признаки навязчивости, семейный характер наследования, возникновение положительной терапевтической реакции на одни и те же лекарственные препараты [16]. К этому ряду можно отнести следующие состояния:

- *Трихотилломант* (или выдергивание волос).
- *Привычка грызть ногти*.
- Навязчивые опасения *переполненного мочевого пузыря или кишечника*.
- *Патологическая ревность*.
- *Дисморфофобия* (т.е. навязчивые идеи об изменении формы частей тела).
- *Канцерофобия*.
- *Страх нанести себе увечье, самоповреждение* (например, при уходе за кожей лица) [17-22].

С учетом того, что многие из этих расстройств имеют сходную симптоматику и реагируют на одни и те же лекарства, можно говорить о существовании спектра обсессивно-компульсивных расстройств.

Шизофренические расстройства

У многих больных шизофренией отмечаются обсессивно-компульсивные признаки, однако эта проблема до настоящего времени не полу-

чила достаточной научной разработки. Имеются противоречивые данные об эффективности лечения больных шизофренией с обсессивно-компульсивной симптоматикой при дополнительном к антипсихотикам назначении лекарственных средств, применяемых при ОКР. Известно сообщение об эффективности дополнительного назначения кломипрамина при лечении у таких больных поведенческих стереотипии, которые напоминают ритуалы при ОКР [23-25].

Личностные расстройства

Данные одного исследования эффективности медикаментозной терапии у 17 больных ОКР показали, что у 9 из 10 больных после успешного лечения не отмечались характерологические изменения, тогда как у 5 из 7 больных, не проявивших положительной терапевтической реакции, по-прежнему диагностировались личностные расстройства. Эти результаты могут свидетельствовать, что в некоторых случаях патохарактерологическая симптоматика является вторичной по отношению к ОКР [26].

Тревожное расстройство

В некоторых случаях навязчивые состояния могут выглядеть как проявления специфических фобий или агорафобии и, наоборот, тревога, вызванная основными проявлениями ОКР, может восприниматься как пароксизмальное паническое расстройство. Хотя, возможно, здесь имеет место истинная коморбидность двух заболеваний, а не только неправильное терминологическое толкование клинического явления. ОКР и паническое расстройство являются биологически различными заболеваниями. Например, панические приступы могут провоцироваться вдыханием углекислого газа, введением молочной кислоты, назначением йохимбина, психостимуляторов, изопротеренола и mCPP. Ни одно из этих веществ, за исключением tCPP, не может вызвать навязчивостей. К тому же ОКР поддается лечению в основном кломипрамином или SSRI, а больные, страдающие паническим расстройством, положительно реагируют на широкий спектр антидепрессантов (например, ТЦА, SSRI, ИМАО и др.).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ОБСЕССИВНО-ФОБИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА

Генетические факторы

Научные данные свидетельствуют, что ОКР имеет тенденцию к наследственному распространению. В ходе исследования Национального института психического здоровья было продемонстрировано, что у детей (70 человек основной группы), страдающих ОКР, 25% отцов и 9% матерей страдают тем же заболеванием [4]. Во время одного исследования близнецовых пар было обнаружено, что каждые две из трех монозиготных близнецовых пар конкордантны по признаку ОКР [27]. Выше уже отмечалась генетическая связь между ОКР и синдромом де ля Туретта [28-30]. Считается, что синдром де ля туретта наследуется по аутосомно-доминантному типу, хотя до сих пор не локализовано место в хромосомах, ответственное за это заболевание (к настоящему времени около 50% аутосомного генома проверено на обнаружение данного локуса) [31].

Психоорганические заболевания

Как уже указывалось, при некоторых неврологических заболеваниях, связанных с нарушением функций базальных ганглиев, могут также проявляться признаки ОКР [32]. К таким расстройствам относятся:

- Хорея Сиденгама.
- Постэнцефалитическая болезнь Паркинсона.
- Болезнь Гентингтона.
- Хореоакантоцитоз.

Исследования с применением методов получения изображения головного мозга

Число больных ОКР, исследованных с помощью методов получения функционального (ПЭТ и СПЭКТ) или структурного (МРТ и КТ) изображения мозга, еще не так уж велико. Однако уже можно высказать предположение о локализа-

ции нарушений при этих состояниях в области головки хвостатого ядра, *globus pallidus* или орбитально-фронтальной зоны. Это соответствует представлениям о расстройствах, связанных с корково-подкорковыми нарушениями и поражением базальных ганглиев [33, 34].

Нейротрансмиттеры

Существуют два очевидных доказательства значения системы серотонина при развитии ОКР. Речь идет о существенном представительстве серотонинергических проводящих путей в соединении фронтальной коры и базальных ганглиев, а также о том, что большинство препаратов, оказывающих терапевтический эффект при ОКР, являются веществами с мощным серотонинергическим действием (например, клонипрамин, SSRI).

Животные модели

К моделям ОКР у животных можно отнести:

- Облизывание *гранулемы*. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что применение клонипрамина или флуоксетина, но не дезипрамина, оказывает положительный эффект у собак, которые постоянно вылизывают и выгрызают себе передние лапы [35].
- Аналогичное положительное действие клонипрамина отмечено при постоянном стремлении попугая выдергивать перья или у обезьян, выщипывающих шерсть [36, 37].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСЕССИВНО- КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Большинство антидепрессантов блокирует процесс обратного захвата серотонина (5-HT) и/или норадреналина (NE). К высокопотенцированным или высокоизбирательным блокаторам 5-HT относятся клонипрамин, флуоксетин, сертралин, пароксетин и флувоксамин. Клонипрамин является наиболее изученным средством при лечении ОКР, однако его активный метаболит -

дезметилклонипрамин также подавляет обратный захват норадреналина. Поэтому, клонипрамин можно считать высокопотенцированным ингибитором реаптейка серотонина, но не исключительно серотонинспецифическим препаратом. В противоположность этому свойство блокировать захват норадреналина у флуоксетина, сертралина, пароксетина и флувоксамина незначительно, что делает их и высокопотенцированными, и высокоспецифичными в отношении серотонина препаратами.

Тот факт, что клонипрамин оказывает положительный терапевтический эффект при ОКР, а другие стандартные трициклические антидепрессанты и И МАО нет, свидетельствует, что необходимым свойством лекарства для купирования ОКР является способность подавлять захват серотонина. Это противоречит предположению Marks и др. о том, что у большинства больных ОКР имеется депрессивная симптоматика и назначение антидепрессантов купирует эти признаки, вторично вызывая улучшение ОКР [38]. С учетом этих разногласий очень важным представляется доказательство особой при ОКР эффективности препаратов, блокирующих обратный захват серотонина, и лучше всего это подтверждается исследованиями с плацебо контролем. Сравнение терапевтического действия этих препаратов и традиционных антидепрессантов позволяет ответить на другой вопрос, связанный с их специфичностью. Иными словами, если ингибиторы захвата серотонина окажутся более эффективными, то это позволит подтвердить представления о биологической природе ОКР и говорить о механизме действия этих "антиобсессивных" веществ.

Мета-анализ исследований применения ингибиторов захвата серотонина при обсессивно-компульсивном расстройстве

Данный мета-анализ должен ответить на вопрос: действительно ли высокопотенцированные блокаторы захвата серотонина обладают особой терапевтической эффективностью при ОКР. Далее, если бы мы оценивали только преимуще-

щества ингибиторов захвата серотонина по отношению к стандартным антидепрессантам, то у нас не было бы оснований утверждать, что эти препараты более эффективны, чем плацебо. Поэтому мы также проводили мета-анализ тех исследований, которые сравнивали результаты применения отдельных ингибиторов захвата серотонина (кломипрамина, флувоксамина), а также в целом всей группы этих препаратов с результатами применения плацебо. Существует целый ряд опубликованных исследований с использованием методов двойного слепого контроля и рандомизированного назначения, сравнивающих высокопотенцированные ингибиторы захвата серотонина с плацебо или стандартными антидепрессантами. Группу сравнения составили:

- Плацебо.
- Дезипрамин.
- Имипрамин.
- Нортриптилин.
- Доксепин.
- Амитриптилин.
- Клогрилин [39-59].

В идеале способы оценки, применяемые в нашем анализе, должны быть определены заранее, чтобы в дальнейшем не возникали противоречия. Однако во всех исследованиях для оценки терапевтической эффективности использовались различные способы. Поэтому перед нами стояла задача выбора способа оценки в качестве критерия включения в мета-анализ. Наилучшим выбором в этой ситуации были бы специально разработанные шкалы количественной оценки обсессивно-компульсивных признаков. Мы сначала выбрали и ранжировали в определенном порядке имеющиеся шкалы, начиная со Шкалы оценки обсессивно-компульсивных признаков **Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale — YBOCS**. В целях выбора наиболее показательного инструмента эти шкалы в таком же порядке были соотнесены с каждой из экспериментальных работ. В тех случаях, когда в исследовании применялось несколько шкал, мы проводили отдельный анализ для каждой шкалы, чтобы удостовериться, что исследователи выбирали шка-

лы, в наилучшей степени демонстрирующие различия при сопоставлении двух лекарств и лекарства с плацебо. Все эти результаты затем оценивались с помощью специально разработанной для мета-анализа и перекрестных исследований компьютерной программы [60].

Эффективность ингибиторов реаптейка серотонина в сравнении с плацебо

Мета-анализ всех исследований по сравнению кломипрамина или SSRI с плацебо при лечении ОКР показал, что во всех исследованиях результаты применения активного лекарственного вещества были выше. Затем отдельно для *кломипрамина* и *флувоксамина* мы выразили полученный эффект количественно и определили статистическую значимость. Полученные данные свидетельствуют о высокой статистической значимости достигнутого терапевтического эффекта для обоих препаратов (табл. 13.8 и 13-9). Аналогичные результаты были получены в ряде работ по оценке эффективности *сертралина*, *флуоксетина* и *пароксетина* [61-68].

Эффективность ингибиторов реаптейка серотонина в сравнении со стандартными антидепрессантами

Интересными также оказались результаты сравнения эффективности кломипрамина с другими несеротонинергическими стандартными антидепрессантами. Мета-анализ показал, что результаты всех исследований отличались гомогенностью, а величина эффекта была практически одинакова (от 0,70 до 0,79) (табл. 13.10). **В заключение необходимо отметить, что независимо от того, выберем мы кломипрамин или SSRI, выбранный препарат будет более эффективным, чем стандартный антидепрессант.** Обычно первичный выбор препарата определяется после пробных назначений как минимум трех различных ингибиторов реаптейка серотонина. Величина достигнутого эффекта не абсолютна, а является относительной величиной сравнения с другим лекарственным веществом. По нашему мнению, значительная величина эффекта, полученная

Таблица 13.8.**Эффективность кломипрамина в сравнении в плацебо при лечении ОКР**

	Число исследований	Величина эффекта	Отклонение	Z	Значение p
1-я оценка 2-я оценка	9 9	1,26 1,17	0,007 0,007	14,8 14,3	10^{-48} 10^{-46}

Таблица 13.9.**Эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в сравнении в плацебо при лечении ОКР**

Лекарственный препарат	Число исследований	Величина эффекта	Отклонение	Z	Значение p
флуоксетин	2	0,43	0,1	4,43	0,000005
флувоксамин	6	0,58	0,1	5,2	10^{-7}
Пароксетин	1	0,52	0,1	3,9	0,00005
Сертралин	4	0,52	0,1	5,8	10^{-9}

Таблица 13.10.**Эффективность кломипрамина в сравнении со стандартными (не SSRI) антидепрессантами при лечении ОКР**

	Число исследований	Величина эффекта	Отклонение	Z	Значение p
1-я оценка 2-я оценка	10 10	0,79 0,70	0,01 0,009	7,6 7,2	10^{-14} 10^{-11}

в ходе ранних исследований, частично связана с тем, что большинство больных, включенных в исследования, не получали раньше медикаментозного лечения или у них никогда не отмечались явления терапевтической резистентности (наверное потому, что в то время не существовало возможностей проведения альтернативного лечения). В силу того, что ранние испытания были успешными, в последующие испытания более охотно будут вербоваться именно больные с терапевтически резистентными состояниями. Поскольку SSRI являются наиболее безопасными антидепрессантами, то относительно высокий риск возможного возникновения осложнений при применении кломипрамина должен быть оправдан подтверждением его вероятной большей эффективности. Известны данные трех исследований (табл. 13-11), в которых показано, что флуоксетин был равен по эффективности кломипрмину. В ходе двух исследований также было продемонстрировано,

что флувоксамин по своей эффективности не уступал кломипрмину, а по данным еще одной работы сертралин был эффективнее кломипрамина, возможно, в связи со значительным числом больных, которые преждевременно прекращали прием кломипрамина из-за непереносимости возникающих побочных явлений.

Таким образом, можно говорить, что все высокопотенцированные SSRI одинаково эффективны при лечении ОКР (хотя для окончательного вывода требуется несколько больший объем информации), и поэтому из соображений безопасности и простоты их применения мы рекомендуем начинать лечение ОКР именно с них. Не менее интересным нам представляется использование SSRI в лечении дисморфофобических расстройств, которые, вероятно, являются одной из форм ОКР. Судя по публикациям, этот подход получил широкое распространение в настоящее время. Определенный интерес также вызывают клинические сооб-

Таблица 13.11.

Эффективность селективных ингибиторов реаптейка серотонина в сравнении с кломипрамином при лечении ОКР

Лекарственный препарат	Число исследований	Величина эффекта	Z	Значение p
Флуоксетин	2	3	-0,27	0,10
флувоксамин Сертралин	1	0,32	1,3	0,6
			2,0	НЗ
				НЗ
				0,04

щения о положительном опыте применения SSRI препаратов в лечении патологической склонности к азартным играм, компульсивного сексуального поведения, клептомании и патологического стремления к бессмысленным покупкам.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

Монотерапия при ОКР позволяет редуцировать имеющуюся симптоматику почти на 67%, но при этом обычно не происходит полного выздоровления. В связи с этим вполне уместна постановка вопроса о качественных возможностях дополнительных способов терапии (медикаментозной или психотерапии).

Дополнительные способы медикаментозного лечения

По данным клинических сообщений, дополнительное к серотонинергическим препаратам назначение *лития* позволяло достичь более качественных терапевтических результатов. В ряде контролируемых испытаний проводилось сравнение эффективности дополнительного к кломипрамину назначения лития, а в одном исследовании сопоставлялись результаты дополнительного назначения лития или плацебо к флувоксамину [69]. К сожалению, ни в одной из работ не были подтверждены сообщения о возможном положительном терапевтическом эффекте дополнительного назначения лития. Данные другого исследования указывают на положительный эффект дополнительного назначения *тразодона* у трех из девяти наблюдаемых больных ОКР, резистентных к комбиниро-

рованному лечению кломипрамином и литием. После отмены тразодона у этих больных возникло обострение, которое удалось купировать возобновлением приема препарата [70]. В одном из последних исследований с использованием двойного слепого метода сравнивалась эффективность применения тразодона и плацебо у 21 больного ОКР. Согласно полученным результатам, тразодон не обладал преимуществом по сравнению с плацебо [71].

В одном открытом испытании у 6 из 7 больных, принимающих серотонинергические антидепрессанты, отмечался положительный эффект при дополнительном назначении *фенфлурамина* [72]. В другой работе проводилась терапия *пимозидом* и *флувоксамтом* больных с клиническими проявлениями синдрома де ля Туретта и ОКР. Авторы рассуждают о специфичности каждого из расстройств в связи с тем, что они наблюдали положительное действие флувоксамина на проявления ОКР, а пимозида — на признаки синдрома де ля Туретта [73]. В ходе еще одного открытого исследования больных с синдромом де ля Туретта, осложненным симптомами ОКР, дополнительное назначение флуоксетина было связано с редуцированием симптомов ОКР у 81% больных [74].

Данные небольшого исследования показали, что при лечении больных с ОКР буспирон был равен по эффективности кломипрамину [75]. Предварительные результаты также указывают, что буспирон может быть эффективным препаратом при дополнительном его назначении с серотонинергическими антидепрессантами.

Во время открытого клинического испытания девяти больным с клиническими проявлениями ОКР с сопутствующими тиками или признаками шизотипального личностного рас-

стройства к основному лечению флувоксамином (с или без лития) с успехом дополнительно назначались *антипсихотические препараты*. В параллельной контрольной группе больных с ОКР, но без сопутствующих тиков и признаков личностного расстройства, дополнительное назначение антипсихотических средств не оказывало положительного терапевтического эффекта [76]. Имеются также некоторые указания на эффективность клоназепама (в качестве дополнительного средства или в виде монотерапии) и ИМАО при лечении терапевтически резистентных больных ОКР [77].

Дополнительные способы немедикаментозного лечения

Одновременно с введением в клиническую практику кломипрамина в 1966 г. было опубликовано сообщение Мейер о положительном опыте применения поведенческой терапии при лечении ОКР [78]. В последующие годы параллельно с описанием антиобсессивных свойств серотонинергических препаратов был накоплен значительный опыт эффективного применения при ОКР различных модификаций поведенческой терапии, в особенности продолжительных сеансов (20 ч и более) экспозиции больного в реальных ситуациях с овладением приемов произвольного предотвращения реакций в виде усиления навязчивостей [79]. Достижимый при использовании психотерапии эффект, в отличие от случаев частого обострения ОКР после отмены медикаментозного лечения, сохранялся в течение многих месяцев или даже лет [80,81]. Определенные преимущества, в том числе и экономические, можно усмотреть в самостоятельном овладении больным (после непродолжительного начального периода занятий с психотерапевтом) способами поведенческой терапии [82]. Компульсивные признаки, как правило, лучше поддаются психотерапевтическому воздействию, чем обсессивные.

Таким образом, комбинированное сочетание назначения различных способов лечения является наилучшим терапевтическим подходом для большинства больных ОКР.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

Существуют вполне четкие клинические свидетельства того, что при отмене серотонинергических препаратов у большинства больных формируется клиническая картина обострения ОКР. Например, в одном из исследований с использованием рандомизированного назначения препаратов у 16 из 18 наблюдаемых больных на 7-й неделе после замены кломипрамина на плацебо возникли явления обострения [83]. В другом исследовании после двух месяцев поддерживающего лечения кломипразином признаки обострения возникли только у двух из девяти больных, в то время как обострение проявилось у восьми из девяти больных после замены кломипрамина на дезипрамин [84].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему времени не осталось никаких сомнений в том, что препараты — ингибиторы обратного захвата серотонина являются более эффективными терапевтическими средствами, чем плацебо. Во всех работах также было показано, что эти препараты более эффективны, чем стандартные антидепрессанты. Но в большинстве из этих работ размер выборки был незначителен и поэтому результаты не выглядели столь впечатляющими. Однако постоянство полученных данных в этих работах и обеспечило статистическую значимость результатов мета-анализа исследований по терапевтическому применению кломипрамина.

Очень важно отметить, что подобный вывод является весьма нетипичным для фармакологии. Мета-анализ исследований сравнивающих эффективность применения различных стандартных антидепрессантов при лечении депрессивного расстройства показывает, что все они обладают равной эффективностью (см. также гл. 7) [85]. Точно так же мета-анализ сравнительных исследований антипсихотических

средств при лечении психотических расстройств демонстрирует их одинаковую терапевтическую эффективность (см. также гл. 5) [86]. Очень редко можно выделить подгруппу препаратов, которая была бы более эффективна, чем другие подгруппы лекарственных веществ в этом классе. Именно поэтому заслуживает внимания тот факт, что некоторые антидепрессанты более эффективны при лечении ОКР, чем другие. Дополнительно необходимо отметить, что степень превосходства серотонинергических антидепрессантов над стандартными антидепрессантами во всех проведенных исследованиях была одинакова.

Вопрос о возможно большей избирательности терапевтического действия клонипрамина по сравнению с SSRI остается открытым из-за методической недостаточности соответствующих исследований. В имеющихся сообщениях не указывается на какое-либо различие в эффективности между этими лекарственными средствами [87]. Поскольку клонипрамин не является чисто серотонинергическим препаратом (так как его активный метаболит ингибирует обратный захват норадреналина), то механизм его антиобсессивного действия остается неясным. Исследования, которые были бы разработаны для изучения этого вопроса, могли бы пролить свет и на особенности биохимических нарушений или возможное отклонение во взаимодействии различных нейротрансмиттерных систем.

Два других наблюдения позволяют дифференцировать антиобсессивное действие серотонинергических препаратов от их антидепрессивного действия, а также ответить на вопросы, поднятые доктором Marks. Первое связано с различной скоростью наступления улучшения состояния больных при депрессии и при ОКР. В целом улучшение при медикаментозной терапии депрессивного состояния наступает более быстро с наибольшей скоростью в течение первых нескольких недель, а наименьшая интенсивность приращения эффекта приходится на период 4–6 недель лечения, так как к этому времени большинство больных выздоравливают. Скорость наступления улучшения состояния при обсессивно-компульсивном расстройстве на фоне терапии серотонинергическими препара-

ми намного меньше (время наступления улучшения приблизительно в два раза дольше). Подобное различие предполагает разный механизм действия препаратов при этих состояниях.

Второе наблюдение касается механизма действия и основано на оценке выделенных подгрупп этого класса препаратов. В совместном исследовании фирмы Qba-Geigy динамика улучшения состояния у больных с признаками ОКР без сопутствующей депрессии сравнивалась с аналогичными показателями у больных ОКР с сопутствующей депрессией. В обеих группах динамика антиобсессивного действия этих препаратов была одинакова. В этом анализе сопутствующая депрессия рассматривалась как прерывистая переменная (присутствующая или отсутствующая). Альтернативным способом является соотнесение степени выраженности сопутствующей депрессии со степенью улучшения симптомов ОКР. После проведения этого сопоставления не было обнаружено никаких корреляций. Возвращаясь к гипотезе доктора Marks, необходимо отметить, что если бы улучшение проявлений ОКР наступало вторично как результат антидепрессивного действия серотонинергических препаратов, то это проявлялось бы в высокой корреляции между улучшением обсессивной симптоматики и признаками сопутствующей депрессии.

Результаты нашего анализа свидетельствуют, что препараты-ингибиторы обратного захвата серотонина являются более эффективными в лечении ОКР по сравнению с плацебо и другими стандартными антидепрессантами, тогда как при лечении депрессии они не отличаются по эффективности от стандартных антидепрессантов. В нашем обзоре мы смогли дифференцированно рассматривать антиобсессивные и антидепрессивные свойства этих препаратов.

В Приложениях I и J обобщаются диагностические критерии для ОКР, а на рис. 13-3 приведены наши рекомендации по выбору лечения. **Сочетавшее использование медикаментозного лечения и психотерапии, по всей видимости, является наиболее многообещающим для улучшения клинического состояния большинства больных.** Наконец, в наиболее тяжелых случаях (тяжелая и устойчи-

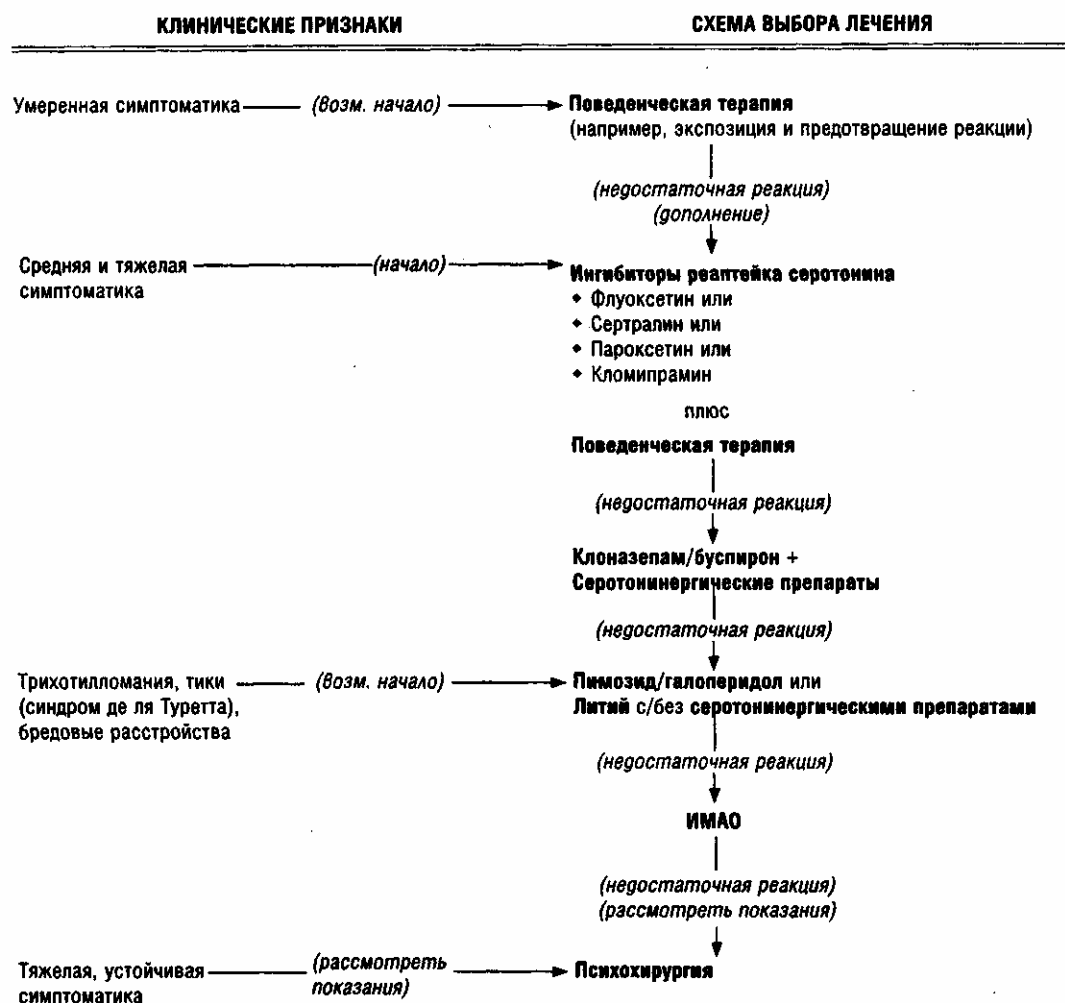


Рис. 13.3. Схема выбора лечения обсессивно-компульсивного расстройства и связанных с ним расстройств

вая симптоматика, несмотря на неоднократные попытки лечения различными способами медикаментозной и поведенческой терапии) единственным шансом избавиться от этого инвалидизирующего заболевания является психирическое вмешательство [88,89].

ЛИТЕРАТУРА

1. Rasmussen SA, Eisen JL The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 4): 4-10.
2. Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:1094-1099.
3. Bland RC, Orn H, Newman SC. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77 (Suppl 338): 24-32.
4. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27 (6): 764-771.

5. Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13:965-967.
6. Goodwin DW, Guze SB, Robins E. Follow-up studies in obsessional neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 20: 182-187.
7. Mahgoub OM, Abdel-Hafeiz HB. Pattern of obsessive-compulsive disorder in eastern Saudi Arabia. *Br J Psychiatry* 1991; 158: 840-842.
8. Eisen JL, Beer DA, Pato MT, et al. Obsessive compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:271-273.
9. Comings DE, Comings BG. Hereditary agoraphobia and obsessive-compulsive behavior in relatives of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Br J Psychiatry* 1987; 15:195-199.
10. Pauls DL, Leckman JR. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 1986; 315:993-997.
11. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 154-156.
12. Shapiro AK, Shapiro E. Evaluation of the reported association of obsessive compulsive symptoms or disorders with Tourette's disorder. *Compr Psychiatry* 1992; 23 (3): 152-165.
13. Rapoport JL, Swedo SE, Guze BH, et al. Childhood obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53(Suppl4):11-16.
14. Cummings JL, Cunningham K. Obsessive-compulsive disorder in Huntington's disease. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 263-270.
15. Fallen BA, Liebowitz MR, Hollander E, et al. The pharmacotherapy of moral or religious scrupulosity. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 517-521.
16. Ratnasuriya RH, Marks IM, Forshaw DM, Hymas NFS. Obsessive slowness revisited. *Br J Psychiatry* 1991; 159: 273-274.
17. Stein DJ, Hollander E. Dermatology and conditions related to obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 237-242.
18. Fishbain DA, Goldberg M. Fluoxetine for obsessive fear of loss of control of malodorous flatulence. *Psychosomatics* 1991; 32 (1): 105-107.
19. Epstein S, Jenike MA. Disabling urinary obsessions: an uncommon variant of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics* 1990; 31 (4): 450-452.

20. Jenike MA, Vitagliano HL, Rabinowitz J, Goff DC, Baer L. Bowel obsessions responsive to tricyclic antidepressants in four patients. *Am J Psychiatry* 1987; 144(10): 1347-1348.
21. Lane RD. Successful fluoxetine treatment of pathologic jealousy. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (8): 345-346.
22. Viswanathan R, Paradis C. Treatment of cancer phobia with fluoxetine [Letter]. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (8): 1090.
23. Pulman J, Yassa R, Ananth J. Clomipramine treatment of repetitive behavior. *Can J Psychiatry* 1984; 29: 254-255.
24. Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 385-388.
25. Berman I, Sapur BL, Chang HHS, et al. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with Clomipramine. *J Clin Psychopharmacology* 1995; 15: 206-210.
26. Ricciardi JN, Baer L, Jenike MA, Fischer SC, Sholtz D, Buttolph ML. Changes in DSM-III-R Axis II diagnoses following treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1992; 149:829-831.
27. Lenane M, Swedo SE, Rapoport JL. Rates of obsessive compulsive disorder for first-degree relatives of patients with trichotillomania. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33:925-933.
28. Frankel M, Cummings JL, Robertson MM, Trimble MR, Hill MA, Benson DE. Obsessions and compulsions in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1986; 36: 378-382.
29. Grad LR, Pelcovitz D, Olson M, Matthews M, Grad GJ. Obsessive-compulsive symptomatology in children with Tourette's Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1987; 26 (1): 69-73.
30. Robertson MM. The Gilles de la Tourette syndrome and obsessional disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6 (Suppl 3): 69-84.
31. Pakstis AJ, Heutink P, Pauls DL, et al. Progress in the search for genetic linkage with Tourette syndrome: an exclusion map covering more than 50% of the autosomal genome. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 281-294.
32. George MS, Melvin JA, Kellner CH. Obsessive-compulsive symptoms in neurologic disease: a review. *Behav Neurology* 1992;

5: 3-10.
33. Baxter LR Jr, Schwartz JM, Guze BH, et al. PET imaging in obsessive-compulsive disorder with

- and without depression. *J Clin Psychiatry* 1990; 51(Suppl4):61-69.
34. Rapoport JL Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991; 5 (1): 1-10.
35. Rapoport JL, Ryland DH, Kriete M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49 (7): 517-521.
36. Roskopf WJ, Woerpel RW, Reed-Blake S, Lane R. Feather picking in psittacine birds. In: *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians. Miami, FL, June 16-22, 1986.*
37. Levine BS. Psychogenic feather-picking. *Avian/ Exotic Pract* 1984; 1: 23-25.
38. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: I. *Br J Psychiatry* 1980; 136:1-25.
39. Thoren P, Asberg M, Cronholm B, et al. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder 1. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 1281-1285.
40. Bick PA, Hackett E, Chouinard G. Multicenter placebo controlled study of sertraline in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 23-28.
41. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:977-983.
42. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Delgado PL, Heninger GR, Charney DS. Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 36-44.
- 43- Karabanow O. Double-blind controlled study in phobias and obsessions. *J Int Med Res* 1977; 5 (Suppl 5): 42-48.
44. Marks IM, Stern RS, Mawson D, Cobb J, McDonald R. Clomipramine and exposure for obsessive-compulsive rituals: I. *Br J Psychiatry* 1980; 136:1-25.
45. Marks IM, Lelliott P, Basoglu M, et al. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. I. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 522-534.
46. Montgomery SA. Clomipramine in obsessional neurosis: a placebo controlled trial. *Pharm Med* 1980; 1:189-192.
47. Perse TL, Greist JH, Jefferson JW, Rosenfeld R, Dur R. Fluvoxamine treatment of obsessive-compul-

- sive disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 1543-1548.
48. Giba-Geigy Multi-Center Drug Trial Data, Protocol 59.
 49. Ciba-Geigy Multi-Center Drug Trial Data, Protocol 61.
 50. Goodman WK, Price LH, Delgado PL, et al. Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 577-585.
 51. Leonard HL, Swedo SE, Rapoport JL, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clo-mipramine and desipramine in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1088-1092.
 52. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, Lenane MC, Goldberger EL, Cheslow DL. A double-blind comparison of Clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med* 1989; 321(8): 497-501.
 53. Zohar J, Mueller EA, Insel TR, et al. Serotonergic responsivity in obsessive-compulsive disorder. Comparison of patients and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 946-951.
 54. Lei. Crossover therapy. *Chin J Neurology Psychiatry* 1986; 19 (5): 275-278.
 55. Mavissakalian M, Michelson L. Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder. Anti-obsessional or anti-depressant agents. *J Nerv Ment Dis* 1983; 171 (5): 301-306.
 56. Volavka J, Neziroglu F, Yaryura-Tobias JA. Clomipramine and imipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 1985; 14: 83-91.
 57. Cui. Double-blind trial of Clomipramine vs dox-epine. *Chin J Neurology Psychiatry* 1986; 19 (5): 279-281.
 58. Ananth J, Pecknold JC, Van Den Steen N, Engelsmann F. Double-blind comparative study of clo-mipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1981; 5: 257-262.
 59. Insel TR, Murphy DL, Cohen RM, Alterman I, Kitts C, Linnoila M. Obsessive-compulsive disorder: a double-blind trial of Clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:605-612.
 60. Gibbons RD, Hedeker DR, Davis JM. Estimation of effect size from a series of experiments involving paired comparisons. *J Educ Stat* 1993; 18(3): 271-279.
 61. Chouinard G, Goodman W, Greist J, et al. Results of a double-blind placebo controlled trial of a

- new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26 (3): 279-284.
62. Fineberg N. Refining treatment approaches in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11 (5): 13-22.
 63. Freeman CPL, Trimble MR, Deakin JFW, Stokes TM, Ashford JJ. Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: A multi-center, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 301-305.
 64. Koran LM, McElroy SL, Davidson JRT, Rasmussen SA, Hollander E, Jenike MA. Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharm* 1996; 16(2): 121-129.
 65. Greist J, Chouinard G, DuBoff E, et al. Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 289-295.
 66. Wood A, Tollefson GD, Birkett M. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder—experience with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 301-306.
 67. Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:926-932.
 68. Turner SM, Jacob RG, Beidel DC, Himmelhoch J. Fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1985; 5 (4): 207-212.
 69. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH. Lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive compulsive disorder. *American College Neuropsychopharmacol Panels and Posters, 28th Annual Meeting, 1989; 176.*
 70. Hermesh H, Aizenberg D, Munitz H. Trazodone treatment in clomipramine-resistant OCD. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 322-328.
 71. Pigott TA, L'Heureux F, Rubenstein CS, Bernstein SE, Hill JL, Murphy DL. A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with OCD. *J Clin Psychiatry* 1992; 12:156-162.
 72. Hollander E, DeCaria CM, Schneier FR, Schneier HA, Liebowitz MR, Klein DF. Fenfluramine augmentation of serotonin reuptake blockade antiobsessional treatment. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:119-123.

73. Delgado PL, Goodman WK, Price LH, et al. Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 762-765.
74. Como PG, Kurlan R. An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology* 1991; 41: 872-874.
75. Pato MT, Pigott TA, Hill JL, et al. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148:127-129.
76. McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, et al. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory OCD. *Am J Psychiatry* 1990; 147:652-654.
77. Jenike MA, Rauch SL. Managing the patient with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: current strategies. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (Suppl3): 11-17.
78. Meyer V. Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behav Res Ther* 1966; 4: 273-280.
79. Greist JH. An integrated approach to treatment of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (Suppl 4): 38-41.
80. Pato M, Zohar-Kadouch R, Zohar J, et al. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1521-1525.
81. Pato MT, Murphy DL, De Vane CL Sustained plasma concentrations of fluoxetine and/or nor-fluoxetine four and eight weeks after fluoxetine discontinuation. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:224-225.
82. Marks IM, Leiliott P, Basoglu M, et al. Clomipramine, self-exposure and therapist-aided exposure for obsessive-compulsive rituals. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 522-534. .
83. Pato MT, Zohar-Kadouch R, Zohar J, Murphy D. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with OCD. *Am J Psychiatry* 1988; 145:1521-1525.
84. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, et al. A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 922-927.
85. Davis JM, Barter JT, Kane JM. Antipsychotic

drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:1591.

86. Classman AM, Davis JM, Barter JT, Kane JM. Anti-depressant drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry. Vol. 2. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989:1627.
87. Piggott TA, Pato MT, Bernstein SE, et al. A controlled comparison of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. American College of Neuropsychopharmacology Abstracts of Panels and Posters, 28th Annual Meeting. 1989:173.
88. Birley JLT. Modified frontal leucotomy: a review of 106 cases. Br J Psychiatry 1964; 110: 211-221.
89. Sykes M, Tredgold R. Restricted orbital undercutting. A study of its effects on 350 patients over the ten years 1951-1960. Br J Psychiatry 1964; 110:609-640.

Трихотилломания

Это расстройство, указываемое в DSM-IV в разделе "Расстройства контроля побуждений, не классифицированные в других рубриках", характеризуется непреодолимым стремлением к выдергиванию волос в различных частях тела. Некоторые врачи, основываясь на феноменологическом единстве, сходстве в наследственном характере возникновения и реакции на лечение, предлагают считать это расстройство одним из вариантов проявления ОКР [1]. Первоначально считавшееся более характерным для женщин, оно в настоящее время обнаруживается с такой же частотой и у мужчин. Большинство больных становятся жертвой этого расстройства еще в детстве, а их болезненная привычка не поддается никаким попыткам лечения. Трихотилломания обычно сочетается с аффективными и тревожными расстройствами, токсикоманическими тенденциями и расстройствами приема пищи [2]. Другие специалисты отмечают, что трихотилломания может наблюдаться на фоне умственной отсталости или психотических расстройств (см. Приложение Q).

Кломипрамин и флуоксетин могут влиять на частоту возникновения и выраженность этого состояния [3-8]. Применение лития связывают с уменьшением количества выдергиваемых волос и более быстрым восстановлением волосяного покрова [9]. К сожалению, во всех публикациях отмечается высокая частота обострений после появления признаков первона-

чального улучшения состояния. Детям это лечение назначается только при наиболее выраженных и упорных формах проявления расстройства (см. также рис. 13.3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Rapoport JL The boy who couldn't stop washing. New York: Button, 1989.
2. Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. Am J Psychiatry 1991; 148: 365-370.
3. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, et al. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). N Engl J Med 1989; 321:497-501.
4. Turner SM, Jacob RG, Bidel DC, Himmelhoch J. Fluoxetine treatment of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 1985; 5:207-212.
5. Freeman CP, Hampson M. Fluoxetine as a treatment for bulimia nervosa. Int J Obes 1987; 11(Suppl3): 171-174.
6. Eras GG, Pope GH, Levine LR. Fluoxetine in bulimia nervosa, double-blind study. Presented at the Annual Meeting of the American Psychiatric

- Association,
May 1989.
7. George
MS,
Brewerton
TD,
Cochrane
C.
Trichotillomania
(hair pulling) [Letter]. N Engl J Med
1990; 322:470-471.
8. Jenike MA. Trichotillomania (hair
pulling) [Letter]. N Engl J
Med 1990; 322:472.
9. Christenson GA,
Popkin MK, Mackenzie
TB, Real-muto GM. Lithium
treatment of chronic hair pulling. J
Clin Psychiatry 1991;
52:116-120.

Поет травматическое стрессовое расстройство

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) относят к реакциям на перенесенную необычную ситуацию, которая может вызывать потрясение у любого человека (например, ситуации представляющие непосредственную угрозу для жизни или физической полноценности человека, вовлечение человека или его близких в катастрофические ситуации, такие как дорожные аварии) [1]. Это расстройство, в основном вызываемое внешними обстоятельствами, часто наблюдается у участников боевых действий [2]. Больной повторно переживает психотравмирующие обстоятельства в виде:

- Навязчивых *воспоминаний* (например, кратковременное и яркое повторное переживание перенесенного "flashback", ночные кошмары).
- Тягостных *сновидений*.
- Чувств и поступков, которые как бы указывают, что психотравмирующая *ситуация возобновлялась*.
- *Выраженного психологического дистресса* в ситуациях, напоминающих или ассоциирующихся с психотравмирующим событием.
- *Перевозбуждения*.
- Эмоционального *оцепенения*.

К другим проявлениям этого расстройства относятся упорное избегание раздражителей, которые могут ассоциироваться с психотравмирующей ситуацией, и признаки постоянной готовности к чрезмерному реагированию. Эти явления не свойственны больному до перенесенной психической травмы. Для постановки диагноза считается необходимым наличие латентного периода продолжительностью не менее месяца между временем возникновения признаков заболевания и самой травмой (см. Приложения I и J).

При этом заболевании часто наблюдаются коморбидные расстройства. Например, Shore и др. (1989) наблюдали у 28% больных ПТСР признаки генерализованного тревожного расстройства, у 29% — проявления депрессии, у 12% —

фобии и у 10% — состояния, указывающие на злоупотребление алкоголем [3].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА

Клинический опыт подтверждается данными контролируемых испытаний о том, что большинство лекарственных веществ, эффективных при ПТСР, относятся к препаратам, которые также вызывают положительную терапевтическую реакцию как у больных с депрессивным расстройством, так и у больных с паническим расстройством. Это, в частности, относится к тем симптомам, которые связаны с чрезмерным возбуждением и навязчивыми повторными переживаниями перенесенного [4]. Все это справедливо не только в отношении трициклических антидепрессантов (например, амитриптилина, имипрамина, дезипрамина и доксепина) и ИМАО (в частности, фенелзина), но также с большой вероятностью для бензодиазепинов (альпразолама), лития, карбамазепина, вальпроата, буспирона, флуоксетина, пропранолола и клонидина [5].

Например, Davidson и др. (1990) показали, что при лечении больных ПТСР амитриптилин был более эффективен, чем плацебо. Эти результаты были более показательны при оценке по шкале Ешильтона для тревожных состояний, чем при оценке по шкале навязчивости [6]. Такие же результаты были получены при сравнении эффективности имипрамина и дезипрамина с плацебо. Van der Kolk и др. (1994) сообщили о преимуществе флуоксетина по отношению к плацебо, ссылаясь на аналогичность оценок как по шкале депрессии Гамильтона, так и по врачебной шкале ПТСР [7]. Последнее исследование представляет особый интерес и является многообещающим в связи с указанием на возможную специфичность действия SSRI при назначении их больным ПТСР. Поскольку эта

группа антидепрессантов является наиболее безопасной в применении, то они могут стать средствами выбора при лечении ПТСР. Противоречивые данные были получены в отношении использования ИМАО при лечении больных ПТСР [8,9].

В связи со значительной коморбидностью рассматриваемого расстройства с депрессией очень важным представляется вопрос научного

подтверждения прямого действия SSRI на симптомы ПТСР, в отличие от возможного опосредованного антидепрессивного действия. Значимость этой проблемы подчеркивает острый недостаток научных исследований в этой области. Некоторые специалисты рекомендуют дополнительно использовать методы гипнотерапии для преодоления актуальности психотравмирующих переживаний [10].

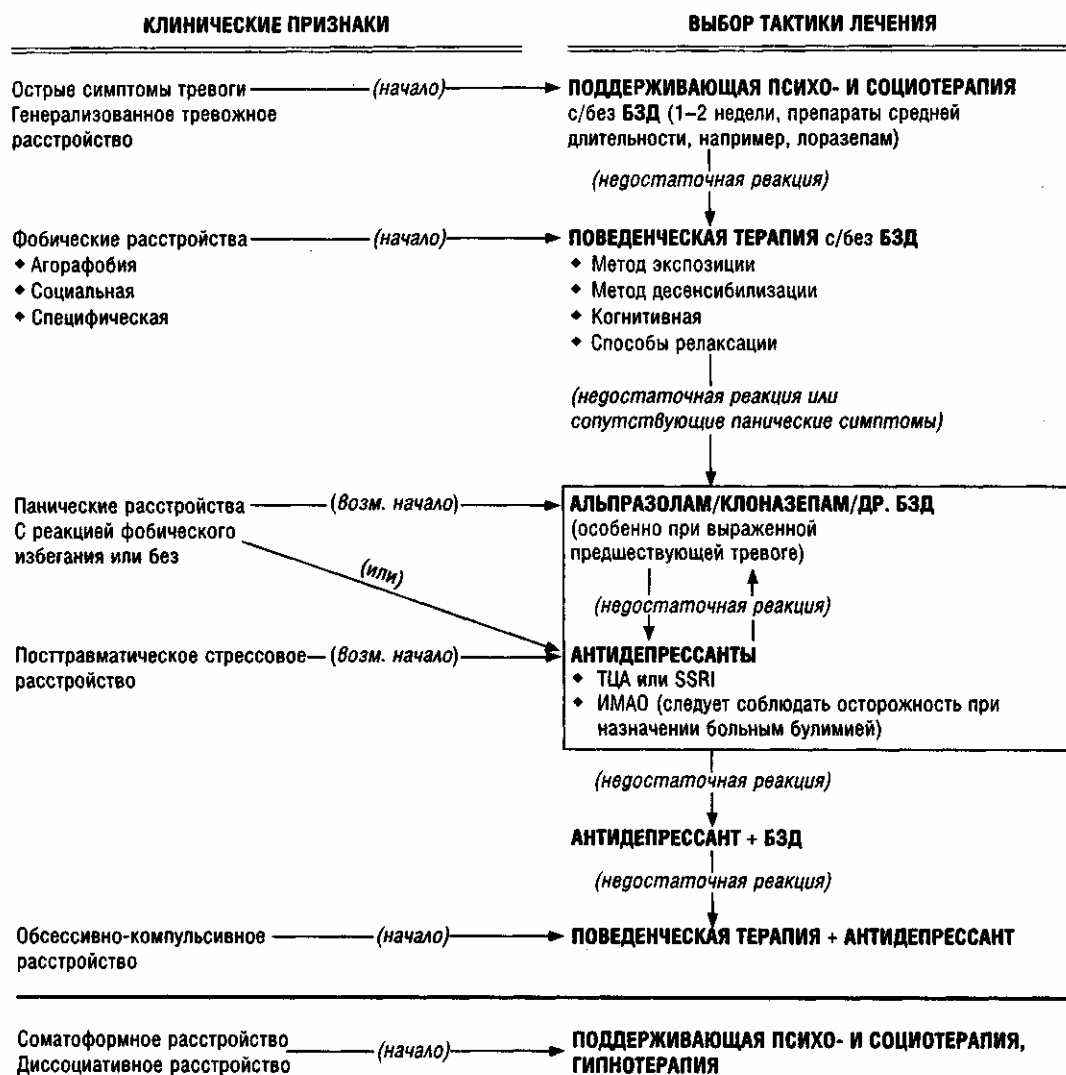


Рис. 13.4. Обзор способов лечения расстройств, связанных с проявлением тревоги

ЛИТЕРАТУРА

1. Epstein RS. Posttraumatic stress disorder: a review of diagnostic and treatment issues. *Psychiatric Ann* 1989; 19 (10): 556-563.
2. Helzer JE, Robins LN, McEvoy L. Posttraumatic stress disorder in the general population. Findings of the epidemiologic Catchment Area Survey. *N Engl J Med* 1987; 317 (26): 1630-1634.
3. Shore JH, Vollner WM, Tatum EL. Community patterns of post-traumatic stress disorder. *J Nerv Mem Dis* 1989; 177:681-685.
4. Silver JM, Sandberg DP, Hales RE. New approaches in the pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder. *Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 10): 33-38.
5. Davidson J. Drug therapy of post traumatic stress disorder. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 309-314.
6. Davidson JRT, Kudler H, Smith R, et al. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 259-266.
7. Van der Kolk BA, Dreyfuss D, Michael M, et al. Fluoxetine in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (12): 517-522.
8. Sutherland SM, Davidson JRT. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Clin North Am* 1994; 17 (2): 409.
9. Baker DG, Diamond BI, Gilette G et al. A double blind, randomized, placebo-controlled multi-center study of brofaromine in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology* 1995; 122: 386-389.
10. Spiegel D, Cardena E. New uses of Hypnosis in the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl 10): 39-43.

ДИССОЦИАТИВНЫЕ (КОНВЕРСИОННЫЕ) РАССТРОЙСТВА

Эти расстройства, в прошлом известные как истерические неврозы диссоциативного типа, в настоящее время внесены в DSM-FV в виде следующих категорий:

- Амнезия.
- Фуга.
- Диссоциативное нарушение идентификации.
- Деперсонализационное расстройство.
- Диссоциативное расстройство без дополнительных указаний [1] (см. Приложения I и L).

При лечении таких больных чаще всего используется психотерапия, в особенности методы гипнотерапии при воздействии на такое расстройство, как мозаичное личностное расстройство (диссоциативное нарушение идентификации) [2, 3].

Существует явная нехватка данных о фармакотерапии этих расстройств. В основном лекарственные средства назначаются по признаку манифестации этих расстройств, а именно: анксиолитики при сопутствующей тревоге, антидепрессанты при сопутствующей депрессии, антипсихотические препараты при наличии ведущей психотической симптоматики (например, при шизофрении). В общем, лекарственные средства назначаются в низких дозировках и на короткий период времени чаще всего для того, чтобы купировать острую симптоматику, вызывающую дезадаптацию больного. Наибольшую сложность тут составляет то, что подобные больные чаще всего не склонны следовать терапевтическим рекомендациям специалиста, а также часто преувеличивают испытываемые фармакологические эффекты.

Вкратце можно сказать, что такие больные — не самые лучшие кандидаты для психофармакотерапии, которая очень редко вызывает улучшение основного заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Приложениях I, J, K и L обобщаются диагностические критерии, а на рис. 13.4 приведена схема выбора терапии для ряда расстройств, связанных с проявлением тревоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nemiah JC. Dissociative disorders (hysterical neuroses, dissociative type). In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989: 1028-1024.
2. Braun BG, ed. *Treatment of multiple personality disorder*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1986.
3. Kluft RP. The treatment of multiple personality disorder (MPD): current concepts. In: Flach FF, ed. *Directions in psychiatry*. Vol 5. Lesson 24. New York: Hatherleigh, 1985.

Диагностика и лечение больных, относящихся к особым группам населения

В этой главе мы намереваемся уточнить особенности процесса диагностики и лекарственной терапии больных, чье клиническое состояние наблюдается на фоне особых обстоятельств. Таким образом, в этой последней главе рассматриваются два основных вопроса:

- Особенности диагностики и лечения больных на различных *этапах жизненного цикла*.
- Особенности *соматического состояния, осложняющие* диагностику и лечение психических расстройств.

К особым проблемам на этапах жизненного цикла относятся:

- Особенности психических заболеваний в период беременности.
- Особенности психических расстройств в детском и подростковом возрасте.
- Нарушения характерологического развития.
- Особенности протекания психической патологии у больных пожилого возраста.

- Психиатрические аспекты проблемы умирания больного.

Серьезные соматические осложнения могут наблюдаться:

- У больных алкоголизмом.
- У больных с синдромом приобретенного иммунодефицита.
- У больных с расстройством приема пищи.

Каждому из этих вопросов посвящено большое число специальной литературы. Свою задачу мы усматриваем в уточнении того, как существующие в каждой из этих групп проблемы могут влиять на процесс принятия врачом диагностических и терапевтических решений. Эти обстоятельства будут рассматриваться нами исключительно в контексте изменения соотношения в каждой из этих групп между ожидаемыми положительным эффектом и вероятными факторами риска.

Особенности психических заболеваний в период беременности

Никакая другая область клинической психиатрии не вызывает у врачей столько опасений,

сколько проблема лекарственной терапии психически больных в период беременности. Во-

прос о соотношении между ожидаемыми положительными результатами и существующими факторами риска должен рассматриваться с учетом ряда важных аспектов, включая:

- Вероятность токсического воздействия лекарственных препаратов или отрицательных эффектов синдрома отмены на состояние *плода и новорожденного*.
- Факторы риска в связи с изменением физиологических процессов у *женщины в период беременности*.
- Факторы риска, связанные с приемом психотропных препаратов в период *естественного вскармливания*.
- Вероятное отрицательное воздействие на процесс *формирования психических функций у ребенка*.
- Факторы риска для матери и плода, связанные с *отказом от лечения или неадекватным лечением психического расстройства* в период беременности [1].

Эти проблемы становятся все более злободневными по мере того, как все большее число женщин, страдающих тяжелыми и хроническими психическими расстройствами, стремится забеременеть [2, 3].

Мы хотели бы подчеркнуть, что результаты действия психотропных препаратов на процесс морфогенеза головного мозга могут оставаться незаметными на протяжении ряда лет. Но, поскольку основным местом действия психотропных препаратов является головной мозг, мы всегда должны учитывать вероятность этого воздействия. Более того, в экспериментах на лабораторных животных было показано, что такие вещества, как амфетамины и барбитураты отрицательно влияют на процесс формирования плода. Таким образом, в период беременности всегда следует по возможности избегать применения психотропных препаратов.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Антипсихотические препараты

Необходимо с большой ответственностью относиться к вопросу применения антипсихотических препаратов в период беременности в

связи с увеличением числа рожениц среди психически больных женщин и необходимостью продолжительной лекарственной терапии для поддержания уровня их социального функционирования [4]. Совершенно очевидно, что многие больные нуждаются в продолжении назначений антипсихотических препаратов в период беременности, несмотря на то что вопрос о тератогенности действия этих препаратов на процесс закладки органов и тканей у плода и формирования будущих психических функций все еще остается неясным. Miller (1991, 1994) высказал следующие клинические рекомендации:

- По возможности *избегать назначения антипсихотических препаратов* в период наибольшего риска тератогенного действия (т. е. в течение 4-10 недели после зачатия).
- В целях предотвращения возникновения синдрома отмены у новорожденного *отменять назначения антипсихотических препаратов*, если это возможно, за две недели до предполагаемого времени родов.
- Желательно использовать *более высокопотенцированные препараты* (например, галоперидол) для того, чтобы свести к минимуму седативный эффект, ортостатические явления, признаки атонии со стороны желудочно-кишечного тракта и тахикардию.
- Немедленно прекращать прием антипсихотических средств и назначать бромкриптин при возникновении у беременной больной признаков *нейролептического злокачественного синдрома*.
- Возобновлять прием антипсихотических препаратов сразу *после родов* для предотвращения развития послеродовых психотических расстройств
- В период беременности следует *отказываться от типичного профилактического назначения антипаркинсонических средств*. При необходимости их назначения нужно знать, что ни один из этих препаратов не является более безопасным, чем другие [2, 3].

Атидепрессанты

Считается, что выраженные депрессивные состояния возникают у 10% беременных жен-

щин [5]. Большинство данных о тератогенном действии антидепрессантов касается группы трициклических антидепрессантов (например, дезипрамин, имипрамин, нортриптилин, амитриптилин). При этом не сообщается о каких-либо грозных морфологических осложнениях, однако указывается на признаки токсического действия и проявления синдрома отмены у новорожденного. В ходе лабораторных исследований на животных было подтверждено тератогенное действие ИМАО, однако у людей этот эффект изучен недостаточно. Недостаточность клинических и экспериментальных данных не позволяет делать уверенных выводов о применении таких препаратов, как бупропион, тразодон, SSRI, венлафаксин, нефазодон и миртаза-пин. Клинические рекомендации по терапии депрессивных состояний в период беременности включают:

- Предпочтительность *немедикаментозных* способов терапии.
- При необходимости предпочтение должно отдаваться *электросудорожной терапии или трициклическим антидепрессантам*.
- Препаратами выбора среди трициклических антидепрессантов являются *нортриптилин и дезипрамин*, так как их применение в период беременности изучено лучше всего и известны значения их оптимальных уровней концентрации в крови, которые можно контролировать с помощью лекарственного мониторинга.
- При необходимости отмены *трициклических антидепрессантов* в период беременности прекращение приема должно происходить *постепенно* для того, чтобы предотвратить формирование синдрома отмены у беременной и плода.
- *Постепенное снижение дозировок* по возможности должно начинаться за 5-10 дней до предполагаемого времени родов [6].
- У больных с указанием в анамнезе на перенесенные депрессивные состояния существует большая вероятность развития *послеродовой депрессии*, что предполагает обязательное рассмотрение вопроса о поддерживающей терапии антидепрессантами у рожениц.

Препараты — стабилизаторы настроения

В период беременности могут наступать значительные изменения приступообразного характера динамики биполярного расстройства. Применение наиболее эффективных лекарственных средств (лития, дивалпроэкса натрия, карбамазепина) связано с высоким риском фармакокинетических, физиологических и тератогенных осложнений. В литературе подробно описано значение лития при формировании кардиологических аномалий у плода в первый триместр беременности, однако его тератогенное действие на сердечно-сосудистую систему в целом слабое [7]. В период беременности дозировку лития следует увеличивать, а во время родов она должна быть снижена в связи с большой потерей жидкости, которая может привести к возникновению токсического действия. Более подробно это обсуждалось в гл. 10 в разд. "Осложнения терапии литием и вальпроатом". Комбинированное применение карбамазепина и дивалпроэкса может в быть связано с особенно выраженными осложнениями, поскольку тератогенность присуща каждому из этих препаратов в отдельности [8,9].

Возможная тактика сведения к минимуму факторов риска для матери и плода как в плане возникновения аномалий, вызванных действием лекарства, так и в плане последствий болезни предполагает следующее:

- Учет *соотношения факторов риска и предполагаемой пользы* при рассмотрении вопросов о назначении, проведении и отмене лекарственной терапии.
- Оценку возможности применения *альтернативных способов терапии* (антипсихотические препараты, ЭСТ).
- При показанное™ применении стабилизаторов настроения предпочтение следует отда-⁷ вать *литию*, особенно в первый триместр беременности, а возможное появление и тяжесть таких аномалий, как дефект трикуспидального клапана, можно контролировать d помощью *эхографии*.
- Литий следует назначать в меньших, более] *дробных дозировках* для того, чтобы избе-

жать возникновения высоких пиков концентрации препарата в крови.

- При необходимости применения карбамазепина или дивалпрокса следует обращать внимание на формирование дефектов при закладке нервной трубки (в особенности при комбинированном применении этих двух препаратов).
- При использовании противосудорожных средств *ежедневный анализ содержания солей фолиевой кислоты в крови* позволяет контролировать вероятность формирования дефектов при закладке нервной трубки, а назначение *витамина К* до некоторой степени предотвращает вызываемые этими препаратами кровотечения.
- У больных, страдающих биполярным расстройством, в связи с повышенным риском возникновения послеродовых психозов поддерживающее лечение следует *возобновлять сразу после родов*.

Анксиолитические препараты

Показаний для назначения анксиолитических препаратов при беременности вполне достаточно, потому что беременность сама по себе связана с возникновением тревоги [10]. В этом разделе мы в основном рассматриваем вопрос | применения бензодиазепинов (БЗД), однако для | лечения различных тревожных расстройств в течение этого периода могут также использоваться антидепрессанты и буспирон. Наиболее часто описываемым осложнением, связанным с применением БЗД (диазепама, альпразолама и триазолама), является синдром отмены у новорожденных. Дополнительно можно отметить указание на возможную связь применения диазепама с формированием таких дефектов, как заячья губа и волчья пасть. К возможным клиническим проблемам и терапевтическим подходам в этой области относятся:

- Альтернативные *немедикаментозные способы воздействия* на существующую тревогу (например, поведенческая терапия, методы релаксации, другие виды психотерапии, отмена пищевых раздражителей, таких как кофеин).
- При необходимости назначения БЗД предпочтение следует отдавать *лоразепаму*, так

как он в меньшей степени накапливается в тканях плода; **с целью предотвращения развития дефектов ротовой полости назначения диазепама следует прекратить за 10 недель до предполагаемой беременности.**

- *Постепенная отмена БЗД* до наступления родов с целью предотвратить развитие у новорожденного синдрома отмены.
- Отказ от применения *дифенгидрамина* в связи с присущими ему как тератогенным действием, так и свойством вызывать синдром отмены [11].
- Проявления токсического воздействия на плод и новорожденного могут быть купированы назначением *флумазенила* [12].

ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОЕ ДИСФОРИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) наблюдается у 3-8% женщин репродуктивного возраста. ПМДР, в отличие от менее выраженного и более распространенного предменструального синдрома, характеризуется следующими симптомами:

- Постоянная *раздражительность* или выраженная *гневливость*.
- Эмоциональное напряжение, выраженная *тревога*.
- *Дисфория*, ощущение безысходности, чувство вины.
- *Изменчивость настроения*, утомляемость, снижение энергичности.
- *Расстройства сна*.
- *Изменение аппетита*.
- Ощущение утраты *самоконтроля*.
- Другие *соматические признаки*.

Такое состояние существенно влияет на стиль жизни, качество общения женщин с другими людьми и требует вмешательства специалиста. Обычно на протяжении последней недели лютеиновой фазы должны наблюдаться как минимум пять симптомов в течение большинства менструальных циклов за последний год, которые исчезают в течение нескольких дней

после начала фолликулярной фазы и полностью отсутствуют первую неделю после месячных [13]. Медикаментозная терапия этого расстройства предполагает использование нескольких различных классов лекарственных веществ, включая:

- Литий.
- Альпразолам.
- Различные антидепрессанты [14].

Результаты контролируемых испытаний применения лития при этом расстройстве ничего, кроме огорчения, не принесли. В ряде сообщений указывается на целесообразность применения альпразолама (0,75-4 мг/сут) на протяжении лютеиновой фазы у женщин с установленной периодичностью описанных симптомов [15-19]. Данные большинства исследований с положительными результатами указывают, что представители последнего поколения антидепрессантов, особенно с выраженным серотонинергическим действием, при назначении их больным с ПМДР отличаются высокой терапевтической эффективностью и более ранним развитием клинического действия [20]. Так, многообещающие результаты были получены во всех исследованиях с применением SSRI (флуоксетина, сертралина), нефазодона, венла-факсина и клонипрамина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом следует отметить, что наилучшее решение о применении психотропных препаратов в период беременности требует учета многих факторов с точки зрения здоровья матери и ребенка, хотя часто наиболее выгодным может оказаться отказ от медикаментозной терапии. Абсолютные противопоказания для применения в этот период существуют только для нескольких препаратов, поэтому очень важно, чтобы решение о назначении психотропных лекарственных средств при участии врача принимали сама больная и ее семья.

ПМДР является весьма распространенным заболеванием среди женщин репродуктивного возраста. В настоящее время известны различные многообещающие способы медикаментозного лечения этого расстройства. В дополнение

к ним можно использовать такие немедикаментозные подходы, как физические упражнения, методики релаксации, поведенческую терапию [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Coyle I, Wayner MJ, Singer G. Behavioral teratogenesis: a critical evaluation. *Pharmacol Bio-chem Behav* 1976; 4:191-200.
2. Miller LJ. Clinical strategies for the use of psychotropic drugs during pregnancy. Janicak PG, Da-vis JM, guest eds. *Psychiatr Med* 1991; 9 (2): 275-298.
3. Miller LJ. Psychiatric medication during pregnancy; understanding and minimizing risks. Janicak PG, Guest ed. *Psychiatric Ann* 1994; 24 (2): 69-79.
4. Burr WA, Falek A, Strauss LT, et al. Fertility in psychiatric outpatients. *Hosp Comm Psychiatry* 1979; 30:527-531.
5. Cohen LS, Heller VL, Rosenbaum JF. Treatment guidelines for psychotropic drug use pregnancy. *Psychosomatics* 1989; 30: 25-33.
6. Calabrese JR, GJlledge AD. *Psychotropics during pregnancy and lactation: a review.* *Psychosomatics* 1985; 26:413-426.
7. Jacobsen SS, Jones K., Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D. Prospective multicentered study of pregnancy outcome after lithium exposure during the first trimester. *Lancet* 1992; 339: 530-533.
8. Kaneko S. A rational antiepileptic drug therapy of epileptic women in child bearing age. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42:473-482.
9. Murasaki O, Yoshitake K, Tachiki H, et al. Reex-amination of the teratological effect of antiepileptic drugs. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42: 592-593.
10. Cohen LS. Psychotropic drug use in pregnancy. *Hosp Comm Psychiatry* 1989; 40: 566-567.
11. Saxen I. Cleft palate and maternal

- diphenhydramine intake. *Lancet* 1974; 1:407-408.
12. Stahl MM, Saldeen P, Vinge E. Reversal of fetal benzodiazepine intoxication using flumazenil. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:185-188.
 13. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994; 711-718.
 14. Yonkers KA, Brown WA. Pharmacologic treatments for premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatric Ann* 1996; 26 (9): 596-589.

15. Freeman EW, Rickels K, Sondheim SJ, et al. A double-blind trial of oral progesterone, alprazolam and placebo in treatment of severe premenstrual syndrome. *JAMA* 1995; 274: 51-57.
16. Harrison WM, Endicott J, Nee J. Treatment of premenstrual dysphoria with alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 270-275.
17. Smith Rinehart JS, Ruddock VE, et al. Treatment of premenstrual syndrome with alprazolam: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover clinical trial. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 37-43.
18. Schmidt PJ, Grover GN, Rubinow DR. Alprazolam in the treatment of premenstrual syndrome. A double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:467-473.
19. Berger CP, Presser B. Alprazolam in the treatment of two subsamples of patients with late luteal phase dysphoric disorder: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 379-385.
20. Brown WA. PMS: a quiet breakthrough. *Psychiatric Ann* 1996; 26: 569-570.
21. Pearlstein T. Nonpharmacologic treatment of premenstrual syndrome. *Psychiatric Ann* 1996; 26: 590-594.

Особенности психических расстройств и их лечение в детском и подростковом возрасте

В этом разделе мы рассмотрим особенности применения антипсихотических препаратов, антидепрессантов, стабилизаторов настроения, анксиолитиков и психостимуляторов у детей и подростков. Эта область является самой многообещающей и одновременно самой малоизученной во всей клинической психофармакологии. Раннее и эффективное терапевтическое вмешательство позволяет смягчить отдаленные последствия болезненного процесса. Нераспознанные и недостаточно леченные психопатологические состояния в детском и подростковом возрасте даже после разрешения острого состояния могут сказываться на процессе дальнейшего психологического развития и социального функционирования человека на протяжении всей его жизни. Их влияние будет сказываться на становлении самооценки больного, особенностях взаимоотношений с окружающими, школьной успеваемости и дальнейшей трудовой деятельности [1]. Неадекватность терапии психических расстройств в детском возрасте может вести к следующему:

- Снижению качества межличностных взаимоотношений.
- Школьной неуспеваемости.
- Исключению из школы.
- Злоупотреблению психоактивными веществами.
- Правонарушениям.

Исследования в области детской психофармакотерапии, несмотря на очевидную приоритетность биологической терапии в лечении подобных состояний, до настоящего времени не получают достаточной материальной поддержки. Поэтому объем и качество научных исследований в популяции детей и подростков с точки зрения стандартов исследования взрослого населения минимальны и весьма отрывочны.

С учетом этих обстоятельств в 1989 г. был опубликован отчет Национального института здравоохранения о научных исследованиях в области психических заболеваний и нарушений характерологического развития у детей и подростков, за которым в 1991 г. последовал проект Национального института охраны пси-

- Устойчивой низкой самооценке больного.

хического здоровья об исследованиях в области психических расстройств в детском и подростковом возрасте [2,3]. Этот план предусматривал поддержку широкого спектра клинических исследований, в том числе и психофармакологических, в этой области. Достигнутый прогресс, несмотря на это, оказался незначительным. Со времени 1-го издания нашей книги было опубликовано всего несколько работ, достойных внимания, в том числе и исследование Emslie и сотр. о лечении депрессивного расстройства у детей и подростков, которое особенно примечательно качеством проекта и его исполнения [4].

Одной из основных методологических проблем в этой области является стремление исследователей переходить от клинических описаний и открытых испытаний непосредственно к испытаниям с использованием двойного слепого метода и плацебо контроля. Такие исследования зачастую проводятся без необходимого предварительного изучения фармакокинетических особенностей изучаемых препаратов у детей и подростков для того, чтобы иметь возможность выбрать предположительно наиболее эффективные дозировки препарата и режим его приема. Именно поэтому мы стали поддерживать, планировать и выполнять такие исследования в области особенностей фармакокинетики новых поколений антидепрессантов в детском возрасте [7, 21, 26, 27]. Недостаток подобных работ дополнительно осложняется тем, что в большинстве двойных слепых исследований в этой области можно отметить неадекватность, величины выборки целям, поставленным в рамках проверки первичной гипотезы.

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОПРОСАМИ ТЕРАПИИ

Существует множество сложных вопросов, связанных с применением медикаментозной терапии в этом возрасте, которые заслуживают внимания по двум основным причинам. Во-первых, психически неблагополучных детей приводят к врачу не столько для лечения, сколько потому, что родители или, например, учителя обеспокоены или недовольны их поведением.

Поэтому подобные пациенты, как правило, являются пассивными участниками лечебного процесса или даже активно ему сопротивляются. Во-вторых, у детей существует большая вероятность того, что клинически необходимое медикаментозное лечение может оказать пагубное влияние на процесс дальнейшего роста и психического развития. Таким образом, практический врач должен, назначая лекарственные средства, учитывать следующие вопросы:

- Показана ли медикаментозная терапия ребенку или подростку при данном психопатологическом синдроме и наблюдаемой степени его выраженности?
- Совпадет ли отношение ребенка и его родителей к болезни и предлагаемому лечению?
- В какой социальной ситуации находится больной, и как она может повлиять на результаты лечения?
- Будут ли родители или опекуны ребенка в состоянии обеспечить выполнение терапевтических рекомендаций и наблюдать за регулярностью приема и действием лекарственных препаратов?
- Существует ли необходимость в других способах терапии (обучение родителей условиям и способам воспитания, семейная психотерапия, индивидуальная психотерапия)?
- Как сам больной относится к своему состоянию, необходимости лечения и особенностям рекомендуемого способа терапии?
- Каким образом лечение может повлиять на представление больного о самом себе и его отношение к окружающим?
- Какова успеваемость больного в школе и почему? (При изменениях уровня социального функционирования необходимо оценить степень этих изменений и время, в течение которого они наступили.)
- Были ли обсуждены все существующие возможности в отношении психического состояния ребенка, а также их преимущества и недостатки?
- Какие параметры можно было бы использовать для оценки результатов лечения?
- Существует ли необходимость дополнительного назначения второго или третьего препарата (Не лучше ли при отрицательных

результатах первичного лечения отказаться от терапии вообще, чем обращаться к схемам комбинированного лечения?).

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОПРОСАМИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЛЕКАРСТВ

Величина дозировки лекарственных препаратов у детей и подростков в идеале должна определяться на основе систематических исследований в этой возрастной группе. Но чаще всего дозировка препарата рассчитывается эмпирически после изучения результатов испытаний лекарства у больных зрелого возраста. **К сожалению, целый ряд отличий в процессах фармакокинетики у детей и взрослых делает такой подход спорным.**

У детей процесс метаболизма и выведения лекарств происходит намного быстрее, чем у взрослых, и к тому же они могут быть более чувствительны к терапевтическому и побочному действию медикаментозных препаратов. Два этих взаимозависимых фактора затрудняют процесс подбора дозировки, особенно если он основан на данных, полученных в результате применения препарата у взрослых. Конечно, разумнее всего будет начинать лечение с наименьших доз препарата и стремиться к достижению минимальной эффективной дозировки, однако это легче сказать, чем сделать. Другой возможностью является контроль концентрации препарата в крови с целью достижения того уровня, который был принят за терапевтически эффективный у взрослых. В конечном счете для достижения желаемой концентрации препарата требуемые дозировки могут оказаться выше из расчета миллиграмм на килограмм веса. В связи с этим, может быть, у детей для того, чтобы избежать возникновения чрезмерно высоких пиков концентрации препарата в крови, требуется более дробное назначение суточной дозировки, чем это принято у больных зрелого возраста.

Большинство психотропных препаратов отличается высокой липофильностью. Относительная величина жировой ткани - основного

места накопления этих жирорастворимых веществ — достаточно значительна в первые годы жизни, а затем резко уменьшается вплоть до периода полового созревания [5]. Поэтому дети в различном возрасте будут иметь различный объем места накопления лекарств, что может отражаться на продолжительности пребывания вещества в организме после прекращения лечения. К концу первого года жизни уровень клубочковой фильтрации и интенсивность процесса выведения жидкости почками может достичь уровня взрослого человека, однако количество потребляемой детьми жидкости значительно больше. **Поэтому у детей в сравнении со взрослыми период полувыведения лития короче, а его клиренс более быстрый.**

К концу первого года жизни окончательно формируется функциональная активность системы ферментов печени, однако интенсивность метаболизма лекарственных веществ частично зависит и от массы печени. Масса печени грудного ребенка относительно общего веса тела составляет 40-50%, а у 6-летнего ребенка — 30% [5]. Таким образом, у детей обмен лекарственных веществ происходит быстрее, чем у взрослых, что чаще всего требует более высоких дозировок в пересчете на килограмм веса для достижения такого же уровня концентрации в крови и величины клинического эффекта.

В настоящее время данные исследований особенностей фармакокинетики антипсихотических препаратов, стабилизаторов настроения и анксиолитиков у детей и подростков явно недостаточны. Клиренс этих препаратов у детей в соответствии с приведенным рассуждением должен быть немного выше, чем у взрослых. Следовательно, врач должен использовать при лечении детей несколько большие дозировки из расчета на килограмм веса. Однако в конечном счете доза препарат должна осторожно подбираться путем постепенного наращивания до достижения наиболее безопасного и клинически эффективного уровня. Существенно больше было проведено исследований по оценке фармакокинетических особенностей антидепрессантов, в основном трициклических, у детей и подростков. У них были обнаружены такие же индивидуальные различия в клиренсе этих пре-

паратов, как и у взрослых, и, возможно, по тем же самым причинам (наследственный дефицит 2D6 CYP — основного фермента, ответственного за обмен трициклических антидепрессантов). Так же, как у взрослых, у 4-6% детей индоевропейской расы обнаруживается наследственная недостаточность этого фермента, что приводит к формированию уровня концентрации препарата в 4-6 раз выше, чем у больных с достаточным наличием этого фермента, при одних и тех же дозировках. Соответственно так же, как у взрослых, при назначении этих препаратов детям и подросткам следует проводить хотя бы однократный контроль уровня концентрации лекарственного вещества в крови в начале курса терапии. Процесс трансформации третичных аминов (например, имипра-мина) в деметилированные метаболиты (например, дезипрамин) у детей происходит быстрее, чем у взрослых [7].

Недавно проводились исследования по изучению фармакокинетики, безопасности и переносимости нефазодона, сертралина и венлафаксина у детей и подростков [26, 27]. Клиренс этих препаратов, так же как и в случае с трициклическими антидепрессантами, у детей происходит быстрее, чем у взрослых, а индивидуальные различия в уровнях концентрации в крови у детей и взрослых одинаковы. Лекарственный мониторинг при назначении этих препаратов детям, подросткам или взрослым, в связи с тем, что они обладают более широким терапевтическим индексом, не обязателен, од-

нако он позволяет убедиться в достижении терапевтически эффективного уровня концентрации, установленного при их применении у взрослых [7].

Фармакокинетические особенности психостимуляторов при их назначении детям и подросткам были изучены лучше, чем у каких-либо других психотропных препаратов (табл. 14.1). У детей они, так же как и другие рассмотренные выше препараты, выводятся из организма быстрее, а период их полувыведения короче, чем у взрослых.

ЛЕЧЕНИЕ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Известны только единичные исследования с применением плацебо контроля, связанные с изучением психотических расстройств у детей и подростков. Несколько больше было проведено контролируемых испытаний с использованием активного лекарственного вещества в качестве контроля. Хотя последние и не идеальны по своей схеме, они все же лучше, чем открытые неконтролируемые испытания.

Применение галоперидола у больных этой возрастной категории изучено лучше всего. В двойном слепом исследовании с применением в качестве контроля плацебо и активного лекарственного препарата было показано, что галоперидол и локсапин были одинаково эффективны и обладали несомненным преимуществом

Таблица 14.1.
Психостимуляторы, используемые для лечения нарушений активности внимания у детей и подростков

Свойство	Метилфенидат	Пемолин	Декстроамфетамин
Период полувыведения	2-3 ч	2-12 ч	6-7 ч
Время достижения пика концентрации в крови	1-3 ч	1-5 ч	3-4 ч
Время появления действия на психические функции	1 ч	3-4 недели	1 ч
Продолжительность действия на психические функции	3-4 ч	Данных нет	4ч
Диапазон суточных дозировок, мг/кг в сутки	0,6-1,7	0,5-3,0	0,3-1,25
Диапазон суточных дозировок, мг/сут	10-60	37,5-112,5	5-40

по сравнению с плацебо [8]. Эти данные были подтверждены в ходе перекрестного исследования галоперидола (0,5-3,5 мг/сут или 0,02-0,12 мг/кг в сутки) с плацебо контролем у детей в возрасте от 5,5 до 12 лет [9]. В этом исследовании галоперидол был более эффективным, чем плацебо, в редуцировании идей отношения и преследования, галлюцинаций и расстройств мышления по форме.

Данные о применении новых атипичных антипсихотических препаратов в этом возрасте весьма ограничены. Известно предварительное сообщение о сравнительном изучении эффективности клозапина и галоперидола в ходе исследования с использованием метода параллельных групп [10]. Средняя суточная дозировка клозапина к концу 6-й недели в этом исследовании составила 366,7 мг/сут. Интересно, что у одного больного с выраженной длительно существующей кататонической симптоматикой и признаками дефекта применение клозапина в течение трех месяцев вызвало полное исчезновение психотических симптомов (хотя в данном случае трудно рассуждать о причинно-следственных взаимоотношениях). Ни у одного больного при кататоническом наблюдении до 2,5 лет не обнаруживалось существенного снижения количества гранулоцитов [10]. До сих пор не было опубликовано сообщений об испытаниях рисперидона, оланзапина или сертиндола в этой возрастной группе.

Среди врачей достаточно распространенным является мнение, что больные юного возраста хуже реагируют на фармакотерапию, чем больные зрелого возраста [И, 12]. Даже в тех случаях, когда применение антипсихотических препаратов позволяет подавить такие яркие симптомы, как галлюцинации и бредовые идеи, у больных продолжает проявляться существенное снижение уровня социального функционирования и страдает способность к обучению. Среди классических психотических симптомов наиболее устойчивыми к антипсихотической терапии являются расстройства мышления.

Для детей галоперидол рекомендуется применять в дозировке от 0,5 до 16,0 мг/сут (0,02-0,2 мг/кг в сутки), однако начальные дозировки должны быть как можно более низкими с по-

степенным увеличением до необходимого или переносимого уровня [11]. Повышение дозировки не должно проводиться чаще, чем два раза в неделю. Подросткам старшего возраста можно назначать такие же дозировки, как и взрослым, а для подростков более молодого возраста величина дозировки находится в промежуточном положении между величиной дозирования для детей и для взрослых. Так же, как и у взрослых, окончательная дозировка для детей устанавливается эмпирически на основе терапевтической целесообразности и переносимости. Наиболее общие побочные эффекты антипсихотических препаратов с низкой потенцией (например, хлорпромазин, тиоридазин), наблюдаемые у взрослых, также проявляются и у детей, включая: седацию, периферическое антихолинергическое действие, замедление сердечной проводимости и ортостатические явления. **Дети и подростки более толерантны к гипотензивному действию препаратов, поэтому у них клинические проявления этого эффекта могут появиться намного позже, чем начнет колебаться давление. По этой причине у детей следует проводить регулярное измерение артериального давления в период подбора дозировки препарата.**

Понятие "психической токсичности" было введено в детской психиатрии для того, чтобы описать некоторые осложнения применения антипсихотических средств, в частности:

- Снижение активности.
- Апатию.
- Замкнутость и недоступность.
- Интеллектуальное снижение.
- Седацию.

Эти осложнения возникают чаще всего при применении низкопотенцированных антипсихотических препаратов [13].

Эти эффекты, которые могут возникать также у больных зрелого возраста, требуют особого внимания при появлении у детей и подростков по трем причинам:

- Дети и подростки в большей степени, чем взрослые, подвержены *седативному действию* препаратов [12].

- Дети и подростки в меньшей степени склонны предъявлять жалобы на подобные осложнения, что предполагает особое внимание врача в отношении их возможного появления.
- Позднее обнаружение этих осложнений может иметь *отдаленные последствия*, связанные со снижением способности к обучению и с влиянием на психологическое развитие больного, особенно в критические возрастные периоды.

Эти последствия могут свести на нет результаты эффективного лечения психотической симптоматики, которые должны были отразиться на повышении качества успеваемости социально-психологического функционирования.

Экстрапирамидные осложнения (такие как дистонические реакции, акатизия, паркинсонизм) проявляются у детей и подростков с такой же частотой, как и у взрослых, особенно при применении высокопотенцированных нейролептиков [14,15]. У клиницистов существует мнение, что мальчики подросткового возраста более подвержены острым дистоническим реакциям, чем больные зрелого возраста. Первым шагом в лечении этих осложнений является снижение дозировок препарата, несмотря на то что они могут быть купированы назначением антихолинергических препаратов. При возникновении острых дистонических реакций может быть назначен перорально или в/м дифенгидрамин (25-50 мг) или бензтропин в эквивалентной дозировке. Дифенгидрамин обладает как антихолинергическими, так и седативными свойствами.

Основным опасением, которое вызывает применение нейролептиков у детей и подростков, является возможное развитие поздней дискинезии. Вероятность приема нейролептиков на протяжении нескольких лет и то, что эти лекарства применяются в период продолжающегося формирования мозговых функций, делают эту проблему особенно острой. Признаки поздней дискинезии и транзиторной дискинезии при отмене нейролептиков наблюдаются у 8-51% детей и подростков, леченых нейролептиками [11]. Существуют сообщения о том, что признаки поздней дискинезии могут возникать

у детей спустя 5 месяцев после начала терапии [15]. Возможно, в этих публикациях не было учтено то, что в этой возрастной популяции существует высокий риск спонтанного возникновения дискинетических расстройств, которые могут сопровождаться явлениями аутизма и тиками. Тем не менее у больных в детском возрасте существует высокий риск развития различных двигательных расстройств просто в связи с их возрастом и продолжающимся развитием мозга. По этой причине перед началом лечения нейролептиками детей следует тщательно обследовать на предмет возможного существования отклонений в двигательной сфере. При этом может быть использован ряд измерительных шкал (например, Шкала произвольных двигательных отклонений — **Abnormal Involuntary Movement Scale — AIMS**), которые позволяют схематизировать обследование и провести количественную оценку расстройств.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕПРЕССИВНОГО РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Депрессивное расстройство может возникать у детей шестилетнего возраста. При этом применяются те же диагностические критерии, что и у взрослых. Для этих больных характерна значительная наследственная отягощенность психическими заболеваниями. У 70% больных матери страдают депрессивным расстройством в чистом виде или отягощенным сопутствующими психическими заболеваниями. Отцы таких больных чаще страдают алкоголизмом и токсикоманиями [16].

Трициклические антидепрессанты

Существует явно недостаточно исследований, которые бы могли убедительно свидетельствовать об эффективности действия антидепрессантов на детей и подростков. Многие принимают эти результаты как свидетельство неэффективности антидепрессивных препаратов у детей и подростков, однако проблема состоит в выраженной реакции на плацебо и в выраженной неспецифической терапевтической реак-

ции. Например, Puig-Antich и др. (1987) сообщают о положительной терапевтической реакции на плацебо у 68% больных [17]. Такой высокий уровень делает практически невозможным определение эффективности лекарственного препарата. При этом понятие "плацебо" является, по существу, неверным, поскольку все больные были госпитализированы, находились в терапевтической обстановке и в дополнение к экспериментальному препарату получали интенсивное психотерапевтическое лечение.

Несмотря на это, в двух исследованиях было показано преимущество трициклических антидепрессантов по сравнению с плацебо при лечении депрессивного расстройства у детей и подростков [18,19]. В исследовании Kashani, проведенном только на девяти больных в основной группе, максимально назначаемая доза амитриптилина была низкая (1,5 мг/кг в сутки), а статистические показатели были весьма умеренными ($p < 0,05$). В двойном слепом исследовании с плацебо контролем, проведенном Preskorn и соотр., величина выборки была больше (по 15 больных в каждой группе), а дозировка имипрамина определялась данными лекарственного мониторинга относительно достигнутого эффективного и безопасного уровня концентрации препарата в крови [20, 21]. Имипрамин был эффективнее плацебо только на протяжении первых трех недель исследования ($p < 0,05$) и к концу 6-й недели терапевтическая реакция стала одинаковой в обеих группах.

Первое испытание амитриптилина при лечении больных подросткового возраста было проведено Kramer и Feguine (1981) [22]. У всех больных в ходе исследования отмечалось улучшение к концу 6-й недели, а единственным различием был более низкий показатель в группе больных, принимавших трициклический антидепрессант по Перечню признаков, связанных с депрессией (**Depression Adjective Checklist**). Geller и соотр. (1992) не смогли обнаружить различий в терапевтической эффективности нортриптилина и плацебо [23]. Kutcher и соотр. рандомизировано назначали дезипрамин (до 200 мг/сут) или плацебо 60 больным подрост-

кам. Положительная терапевтическая реакция в основной группе составила 48%, а в группе плацебо - 35% [24].

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Недостатком первого двойного слепого исследования флуоксетина являлся высокий уровень плацебо реакции и неспецифической терапевтической реакции. Поэтому при проведении этого испытания не удалось показать различий в эффективности флуоксетина и плацебо (Simeon и др., 1990) [25]. Преимущество селективных ингибиторов реаптейка серотонина по сравнению с плацебо при лечении детей в возрасте от 7 до 17 лет впервые было показано в исследовании Emslie и соотр. (1997) [4]. 48 больным по принципу случайной выборки назначался активный препарат и 48 — плацебо. По шкале общего клинического впечатления в группе больных, принимавших флуоксетин, динамика состояния 27 (56%) больных было квалифицировано как "улучшение" или как "выраженное улучшение", а в группе плацебо — у 16 (33%) больных ($p < 0,05$). Однако значимых различий в плане достижения полной ремиссии между обеими группами не было, о чем свидетельствовали показатели по Шкале депрессии у детей (Children's Depression Rating Scale): 28 и меньше баллов было только у 31% больных в группе флуоксетина и у 23% - в группе плацебо. Показатели терапевтической реакции и качества ремиссии у больных различного возраста (12 лет и младше, 13 лет и старше) в рамках этой экспериментальной группы были сходными. В настоящее время проводится аналогичное по схеме мультисетровое испытание пароксетина с включением более 200 больных.

Первые исследования фармакокинетических особенностей, безопасности и переносимости венлафаксина и нефазодона при применении у детей показали те же результаты, что и у взрослых [26, 27]. Как и ожидалось, клиренс препарата в этих возрастных группах был более быстрым, чем у взрослых, однако не настолько, чтобы существенно влиять на величину суточной дозировки из расчета миллиграмм на килограмм. За этими исследованиями должны

последовать испытания терапевтической эффективности этих лекарств у детей и подростков.

Большинство врачей предпочитают назначать детям SSRI, так как они обладают более безопасным терапевтическим индексом. Совершенно очевидно, что необходимо более четко представлять, какие возрастные популяционные категории в наилучшей степени будут проявлять положительную реакцию на антидепрессивную терапию [28, 29].

Наибольшая проблема в интерпретации данных исследований применения антидепрессантов у детей и подростков связана скорее с высоким уровнем плацебо реакции, нежели с отсутствием терапевтического ответа на активный лекарственный препарат. О высоком уровне плацебо реакции сообщалось в исследованиях **Puig-Atich и др. (1979)** и **Hughes и др. (1988, 1990)** [30-32]. Частично эта проблема связана с гетерогенностью данной возрастной популяции, так как состояние значительной части больных соответствует критериям более чем одного психического расстройства, в том числе расстройствам поведения [16]. Более того, больным с сопутствующими расстройствами поведения свойственна более высокая положительная реакция на плацебо, чем больным с чистым депрессивным расстройством или больным с депрессивным расстройством и сопутствующими признаками тревоги [31]. Кроме того, у детей и подростков в рамках одного депрессивного эпизода может значительно колебаться выраженность симптоматики, что значительно затрудняет оценку эффективности терапии.

Таким образом, следует значительно интенсифицировать исследования в этой области, особенно в плане определения прогностических критериев положительной терапевтической реакции, так как это было изучено для больных зрелого возраста, где предложенные критерии используются при отборе больных для клинических испытаний новых антидепрессантов.

Побочное действие антидепрессантов

Трициклические препараты и другие классы антидепрессантов, несмотря на то что их эф-

фективность при лечении депрессивных расстройств у детей и подростков не была доказана, по-прежнему назначаются этим больным, поскольку другие эффективные способы лечения пока не известны. Необходимо подчеркнуть важность проведения лекарственного мониторинга при назначении трициклических антидепрессантов детям для того, чтобы как минимум иметь возможность убедиться в безопасности достигнутого уровня концентрации препарата в крови [20, 21, 33]. У больных зрелого возраста концентрация препарата свыше 450 нг/мл ассоциируется с высоким риском проявления интоксикации, включая:

- Делириозные расстройства сознания.
- Судорожные приступы.
- Замедление сердечной проводимости, которое может вести к сердечной блокаде, аритмиям и внезапной смерти [34].

В этом контексте нам бы хотелось выделить сообщения о нескольких случаях внезапной смерти среди детей и подростков, принимавших дезипрамин по различным показаниям [35,36]. Это вызвало опасения у детских психиатров в плане применения препарата, а также стало основанием для рекомендаций о проведении ЭКГ мониторинга в случае назначения дезипрамина. При этом свидетельств профилактической эффективности такого мониторинга не существует. С другой стороны, большинство практических врачей до сих пор не проводят обязательного измерения концентрации препарата в крови хотя бы один раз при применении трициклических антидепрессантов, хотя существуют совершенно четкие указания на связь уровня концентрации с появлением клинических признаков побочного действия препарата на ЦНС и сердечную проводимость. Осложнения терапии трициклическими антидепрессантами у больных младшего возраста точно такие же, как и у больных зрелого возраста, за исключением повышения давления, вызываемого действием этих препаратов у детей [21,37-40]. Степень выраженности этой гипертонии достаточно умеренна. Осложнения при применении SSRI и ИМАО у детей подобны таковым у взрослых [38-40].

ТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

К настоящему времени опубликовано только 13 сообщений о контролируемых исследованиях: 5 — при обсессивно-компульсивных расстройствах, 4 — при тревожных расстройствах, вызванных разлукой и отказом от посещения школы, и 4 — при фобических тревожных расстройствах и смешанных расстройствах [41-44]. Данные в этой области исследований страдают существенной неопределенностью, даже в плане вопросов диагностики. Эти расстройства у детей часто проявляются признаками тревоги в связи с разлукой, фобиями и генерализованным тревожным расстройством. Тот факт, что имипрамин с успехом применяется при лечении панического расстройства с агорафобией у взрослых и тревожного расстройства в связи с разлукой у детей, свидетельствует о возможной связи между двумя этими состояниями. Это подтверждается тем, что у детей с тревожным расстройством в связи с разлукой родители чаще страдают паническим расстройством, а не генерализованным тревожным расстройством. С другой стороны, признаки тревожного расстройства в связи с разлукой не обязательно свидетельствуют о вероятной положительной терапевтической реакции на имипрамин [45].

Со времени исследования Gittleman и Klein (1973), продемонстрировавшего преимущество имипрамина (при средней дозировке 159 мг/сут) по сравнению с плацебо при лечении 45 детей со школьной фобией в течение шести недель, удивительно мало было сделано в области исследования терапии этих расстройств [46]. Возможно, это связано с диагностической неопределенностью, царящей в этой области. Аналогичное исследование с кломипрамином привело к отрицательным результатам, однако затруднения при интерпретации полученных данных, возможно, были связаны с использованием слишком низких дозировок препарата (40-75 мг/сут).

Лекарственная терапия тревожных расстройств детского возраста также включает использование бензодиазепинов, антигистамин-

ных препаратов, α -адреноблокаторов и клонидина [47,48]. Они применяются в клинической практике для лечения различных состояний, связанных с тревожным расстройством. Однако ни один из препаратов этих групп не испытывался при назначении их детям или подросткам с помощью двойного слепого исследования с применением плацебо контроля. Первоначальные дозировки бензодиазепинов у детей и подростков при пересчете их в миллиграммы на килограмм аналогичны дозировкам у взрослых. Вслед за этим путем постепенного повышения подбирается оптимальная дозировка, эффективность которой определяется на основе клинического наблюдения. Безопасность и переносимость этих препаратов детьми не отличается от таковых у взрослых. Вопросы, связанные с формированием зависимости и возможного злоупотребления бензодиазепинами в детском возрасте, требуют дальнейшего изучения.

Обсессивно-компульсивные расстройства

Признаки обсессивно-компульсивного расстройства обычно формируются в подростковом возрасте и отличаются затяжным течением. Проявление болезни не имеет характерных возрастных особенностей. До настоящего времени такие больные без особого успеха лечились целым рядом различных препаратов, а также с помощью психотерапии. В ходе двух двойных слепых исследований с плацебо контролем и одного исследования с использованием дезипрамина в качестве контроля была продемонстрирована эффективность кломипрамина при лечении ОКР в детском возрасте [49-51]. Результаты недавнего двойного слепого перекрестного исследования свидетельствуют о целесообразности применения флуоксетина (20 мг/сут) при этой патологии [52].

Другие тревожные расстройства

Известны 4 исследования с плацебо контролем, в которых проводилась терапия 140 детей с признаками тревожного расстройства в связи с разлукой и школьной фобией [53-56]. Резуль-

таты этих первых исследований были положительными, однако они не нашли своего подтверждения в ряде последующих работ. Эффективность применения бензодиазепинов при тревожном расстройстве детского возраста изучалась только в ходе одного контролируемого испытания (Grae и соавт., 1994), которое не продемонстрировало преимуществ клоназепама по отношению к плацебо [57].

Терапия генерализованного тревожного расстройства (ГТР) в детском возрасте изучалась только во время двух двойных слепых исследований. Также два контролируемых исследования проводилось при терапии социального тревожного расстройства детского возраста. В исследовании Simeon и др. (1992) альпразолам в дозировках до 0,04 мг/сут был неэффективным в лечении у детей как ГТР, так и социальной фобии [58]. Black и Uhde (1994) в своем исследовании продемонстрировали статистически значимую разницу между флуоксетином и плацебо при лечении элективного мутизма у детей, однако эта разница была зафиксирована только на основе изменений общей клинической оценки и родительского впечатления о степени мутизма [59]. Некоторые детские психиатры рассматривают элективный мутизм как вариант социальной фобии в детском возрасте.

Только в ходе одного небольшого двойного слепого исследования (12 больных) с плацебо контролем была продемонстрирована эффективность клоназепама при лечении панического расстройства в детском возрасте [60].

Способы лекарственной терапии

Возможности терапии ОКР существенно расширились с появлением SSRI (см. разд. "Обсессивно-компульсивное расстройство" гл. 13). Одновременно были предложены новые, более эффективные способы поведенческой терапии, которые в комбинации с медикаментозной терапией позволяют значительно уменьшить клинические проявления этого состояния.

Первым терапевтически эффективным препаратом был клонипрамин, который является трициклическим антидепрессантом, а не SSRI. Его эффективность при ОКР была показана в

работах с больными зрелого возраста, однако практические врачи могут его использовать также при лечении детей и подростков. Существуют определенные ограничения для его применения, поскольку этот третичный аминовый трициклический антидепрессант обладает целым рядом побочных действий, включая:

- Блокаду α_1 -адренергических рецепторов, которая вызывает *ортостатическую гипотензию*.
- Блокаду холинергических рецепторов, которая проявляется в различных периферических *антихолинергических побочных эффектах* и нарушениях памяти.
- Ингибирование натриевых каналов, которое проявляется в подавлении возбудимости мембран и может привести к *изменениям сердечной проводимости* [61].

По этим причинам при высокой концентрации клонипрамина в крови могут возникнуть тяжелые клинические проявления интоксикации (делириозные расстройства, судорожные приступы, сердечные аритмии и остановка сердца), которые при применении препарата у детей могут вызывать еще большие опасения, чем при назначении его взрослым [62].

Существуют и другие соображения, связанные с особенностями фармакокинетики у детей и подростков. Клонипрамин является наиболее потенцированным блокатором обратного захвата серотонина среди трициклических антидепрессантов, однако он также подавляет и обратный захват норадреналина [63]. Его основной метаболит — дезметилклонипрамин также является преимущественно ингибитором захвата норадреналина. В зависимости от профиля печеночного метаболизма конкретного больного основной формой препарата, циркулирующей в крови, может быть или клонипрамин, или дезметилклонипрамин. У детей наблюдается более интенсивное деметилирование трициклических антидепрессантов, поэтому 70% циркулирующего в крови препарата будет в форме дезметилклонипрамина. Если подавление обратного захвата серотонина является решающим моментом в эффективном лечении ОКР, то клонипрамин при лечении этого заболевания у

детей может оказаться менее эффективным препаратом, чем у взрослых. Такое различие будет связано с возрастными особенностями фармакокинетики, а не с возрастными особенностями патофизиологии заболевания.

Лекарственный мониторинг при применении кломипрамина служит нескольким целям: а) определение вещества (исходное соединение или его активный метаболит), выполняющего ведущую роль в процессе лечения конкретного больного; б) управление процессом подбора дозировки на основании данных о достигнутой концентрации, которая должна быть эквивалентна терапевтически эффективному уровню концентрации препарата у взрослого; в) предотвращение возможного превышения порога токсической концентрации, который для большинства трициклических антидепрессантов составляет 450 нг/мл [62]. Чаще всего суточные дозировки кломипрамина у детей, с учетом более интенсивного чем у взрослых процесса метаболизма трициклических антидепрессантов, составляют приблизительно 2,5-3,5 мг/кг. **Однако по достижении пубертатного возраста требуемая дозировка препарата может быть уменьшена на 50%.**

С учетом всего вышесказанного становится понятным интерес к применению некоторых SSRI в лечении ОКР у детей и взрослых. Флуок-сетин, флувоксамин и сертралин официально зарегистрированы как эффективные терапевтические средства для лечения ОКР у взрослых. В настоящее время рассматривается заявка на регистрацию пароксетина как показанного при этом расстройстве.

Практические врачи при назначении SSRI детям, так же как и в других случаях, исходят из своего опыта их применения у взрослых, определяя дозировки из расчета миллиграммов на килограмм. Другим подходом может быть использование лекарственного мониторинга при постепенном подборе дозировки для достижения уровня концентрации препарата, равного терапевтически эффективному уровню у взрослых при аналогичном расстройстве. Таким образом, величина этого уровня концентрации будет зависеть от особенностей сопоставляемых клинических состояний у больных детско-

го и зрелого возраста. В этой ситуации, однако, нельзя быть уверенным, что достигнутый уровень концентрации соответствует нижней границе терапевтической эффективности препарата. Эта оговорка не имеет столь принципиального практического значения, как в случае с трициклическими антидепрессантами, потому что SSRI присущ только один механизм действия (влияние на захват серотонина), а также они имеют широкий терапевтический индекс.

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АКТИВНОГО ВНИМАНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Нарушения активного внимания у детей и подростков, в отличие от других рассматриваемых в этом разделе расстройств, изучены намного лучше, чем у взрослых.

Только недавно стали появляться сообщения о лечении резидуальных нарушений активного внимания у взрослых [64]. При этом лечение основывалось на опыте терапии этих расстройств в детском возрасте с применением психостимуляторов (метилфенидат, пемолин и амфетамин). Решение о необходимости назначения детям или подросткам медикаментозной терапии основывается на оценке выраженности таких явлений, как невнимательность, импульсивность и гиперактивность, которые могут длительно и существенно влиять на социальное функционирование больного в школе, дома и в кругу сверстников. До назначения психостимуляторов необходимо рассмотреть вопрос о применении поведенческой терапии, а также следует исключить возможность иных заболеваний, требующих назначения других лекарственных веществ. Залогом успеха терапии психостимуляторами является участие в лечебном процессе родителей, которые должны контролировать соблюдение терапевтического режима, посещать врача вместе с больным и обучаться способам прививать больному навыки дисциплины.

Психостимуляторы

Клиническое изучение психостимуляторов в качестве средств для лечения гиперактивности

и нарушений активного внимания началось еще в 30-х годах. В целом эта группа препаратов оказывает терапевтический эффект (от умеренного до выраженного) у 75% детей с гиперкинетическими расстройствами [65,66]. **Утверждения о том, что психостимуляторы оказывают парадоксальное действие у детей и поэтому не могут быть применены у взрослых, являются абсолютно необоснованными. Незначительные дозировки этих препаратов вызывают у взрослых, точно так же как и у детей, улучшение внимания, концентрации и качества познавательных функций.** Нарушение психических функций и двигательная расторможенность у детей и взрослых возникают только на очень высоких дозировках психостимуляторов, только у детей для этого требуются относительно более высокие дозировки. По всей видимости, это связано с чувствительностью к действию препарата, поскольку у детей к трем годам процесс биотрансформации психостимуляторов ничем не отличается от такового у взрослых [67].

Метилфенидат

Этот препарат наиболее широко используется и лучше всего изучен. Он назначается с учетом его периода полувыведения (см. табл. 14.1) в дробных дозировках (например, утром до школы и во время обеда). Бессонница при его применении возникает редко, так как благодаря короткому периоду полувыведения уровень концентрации препарата снижается к вечеру.

Однако у некоторых больных тот же короткий период полувыведения препарата может оказаться недостатком, когда на фоне быстрого наступающего снижения концентрации у них могут возобновляться отклонения в поведении. Практические сложности возникают также в связи с тем, что дети должны принимать препарат во время пребывания в школе. По этим причинам была разработана ретардированная форма выпуска препарата, но, к сожалению, существуют определенные ограничения, связанные с ее применением:

- Менее устойчивы *фармакокинетические характеристики.*

- Достаточно часто *клиническое действие проявляется слишком поздно.*
- *Общая эффективность* препарата в этой форме выпуска существенно ниже, а ее величина может колебаться в различные дни.
- Существует угроза *быстрого формирования высокого уровня концентрации* препарата в крови, если ребенок не глотает, а рассасывает препарат во рту [68].

Пемолин

Этот препарат имеет более продолжительный период полувыведения, который при длительном приеме еще больше увеличивается [69]. Препарат можно принимать один раз в день и чаще всего его назначают тем детям, у которых продолжительность действия метилфенидата недостаточна для полного купирования гиперактивности. Однако продолжительность действия пемолина может иметь индивидуальные колебания. Многие практические врачи считают, что прием пемолина в меньшей степени, чем другие препараты этой группы, может приводить к формированию токсикомании. По данным двойного слепого исследования с плацебо контролем и сравнением с другими препаратами эффективность пемолина была ниже эффективности амфетаминов и метилфенидата [69]. **Опасения, связанные с высокой вероятностью гепатотоксического действия пемолина и необходимость обязательного инструктирования больных и родственников по поводу проявлений этого действия делают его средством резервного выбора.**

Амфетамины

Эти препараты также имеют более продолжительный период полувыведения по сравнению с метилфенидатом (см. табл. 14.1). Сторонники применения этих препаратов указывают на этот продолжительный период полувыведения как на одно из их основных преимуществ при лечении нарушений активного внимания. Это достаточно справедливо, так как около 20% детей, плохо реагирующих на один психостимулятор, проявляют положительную реакцию на другой. Декстроамфетамин также не такой дорогой, как другие психостимуляторы, однако его приобре-

тение чаще всего не покрывается медицинской страховкой. Существуют также опасения по поводу возможного формирования токсикомании при его применении. Некоторые исследователи считают, что этот препарат может отрицательно влиять на развитие ребенка. По этим причинам декстроамфетамин редко применяется в клинической практике.

В заключение необходимо отметить, что результаты лекарственной терапии нарушений активного внимания у детей не сводятся только к уменьшению двигательной активности ребенка и увеличению времени концентрации внимания, но также проявляются в общем улучшении психологических функций [70]. Экспериментальные данные свидетельствуют также об улучшении качества целенаправленности поведения, математических способностей и языковых навыков [68, 71]. И наконец, можно говорить о нормализации поведения ребенка в школе и улучшении взаимоотношений с воспитателями и родителями [72-76].

Долгосрочная терапия психостимуляторами

Сформировавшиеся в детстве признаки нарушения активного внимания могут наблюдаться на всем протяжении подросткового возраста и даже в зрелом возрасте [64]. Однако терапевтическая эффективность психостимуляторов при назначении их в подростковом возрасте еще недостаточно изучена. В ходе одного исследования с плацебо контролем была продемонстрирована терапевтическая эффективность метилфенидата при назначении в двух различных дозировках (15 мг/сут и 31 мг/сут) больным в возрасте от 13 до 18 лет [77]. При этом результаты свидетельствовали о преимуществе более высоких дозировок препарата. Методически работа была не во всем совершенна, поскольку большинство больных, вошедших в исследование, принимали препарат и до этого. С другой стороны, полученные результаты свидетельствуют в пользу продолжения назначения психостимуляторов в подростковом возрасте тем больным, у которых продолжают наблюдаться признаки заболевания.

Существуют также свидетельства, что эффективное продолжительное лечение психостимуляторами в детском возрасте положительно отражается на состоянии больного в зрелом возрасте. В рамках катамнестического наблюдения проводилось сравнение группы больных, которые в детском возрасте на протяжении 3 лет принимали метилфенидат, с больными, у которых диагноз был выставлен в то время, когда психостимуляторы еще не вошли в клиническую практику [78]. Представители первой группы, в отличие от больных второй группы, не принимавших в детском возрасте лекарств, в дальнейшем в меньшей степени нуждались в специализированном психиатрическом вмешательстве, вели более независимый образ жизни, достигали более высокого образовательного уровня, реже были виновниками дорожных аварий и не проявляли так часто агрессивного поведения. Они также положительно оценивали свое детство, испытывали большую уверенность в себе и демонстрировали более высокие качества социального приспособления. Эти данные были подтверждены в ходе исследования Loney и др. (1981), в котором поведение детей с нарушением активного внимания после шести и более месяцев лечения психостимуляторами положительно оценивалось родителями, а в последующем они в меньшей степени были склонны к токсикоманиям и злоупотреблению алкоголем, чем больные, не принимавшие психостимуляторы [79]. Эти исследования носили ретроспективный характер, и, возможно, поэтому способность больного и его семьи придерживаться терапевтических рекомендаций была более решающим фактором в достижении этих положительных результатов, чем сама медикаментозная терапия. В любом случае, можно говорить, что эффективное лечение расстройств внимания в детстве оказывает положительное влияние на социально-психологическую адаптацию больного в будущем. Данные одного катамнестического исследования показывают, что расстройства поведения обнаруживаются исключительно у тех подростков, у которых длительное время сохранялись признаки нарушений активного внимания [80]. В любом случае, можно говорить о том, что эффективное терапевтическое вмеша-

тельство в раннем детстве может изменить дальнейшее течение расстройств внимания, снижает вероятность возникновения расстройств поведения в подростковом возрасте и асоциального личностного расстройства с его различными осложнениями (алкоголизм, токсикомания и криминальное поведение) в зрелом возрасте.

Эти интересные данные подчеркивают тот факт, что процесс медикаментозной терапии не происходит в пустоте. Эффективное лечение психического расстройства вне зависимости от возраста больного может существенно влиять на его способность к адекватному взаимодействию с окружающими людьми и обстоятельствами. Это также влияет на то, как окружающие воспринимают больного. Понимание больным сути болезни и ее лечения влияет на результаты терапии, также верно и обратное.

Несмотря на эти положительные данные, существуют определенные сомнения в плане возможных негативных последствий продолжительного применения психостимуляторов.

Антидепрессанты

Большинство проведенных двойных слепых исследований с плацебо контролем по изучению трициклических антидепрессантов при лечении нарушений активного внимания в детском возрасте продемонстрировали, что терапевтический эффект этих препаратов вне зависимости от величины дозировки, по сравнению с психостимуляторами, был не столь устойчивым и показательным, а их переносимость больными была намного хуже [42].

По данным двойного слепого исследования с плацебо контролем терапевтическая эффективность бупропиона в дозировках 6 мг/кг проявилась в снижении гиперактивности и улучшении поведения больных [81]. Применение всех других видов антидепрессантов при лечении нарушений активного внимания не изучалось в контролируемых исследованиях с использованием плацебо.

Осложнения

Наиболее типичными осложнениями терапии психостимуляторами являются:

- Анорекция.
- Потеря в весе.
- Раздражительность.
- Бессонница.
- Боли в животе.

Эти проявления побочного действия препаратов, как правило, проходят самостоятельно в течение 2-3 недель. Более тяжелые, но не столь часто встречающиеся осложнения включают:

- *Повышение артериального давления.*
- *Тахикардию.*
- *Появление двигательных расстройств по типу тиков.*
- *Ночные кошмары.*
- *Аллергическую сыпь.*
- *Гепатотоксичность*, первоначально проявляющуюся повышением активности ферментов при проведении печеночных проб.
- *Психотические симптомы.*

Профилактика этих осложнений предполагает обязательный контроль артериального давления и пульса, а также особую осторожность при назначении психостимуляторов больным с указаниями в анамнезе на тики, психотические расстройства и синдром де ля Туретта. Не существует объективных данных о том, что психостимуляторы могут вызывать судорожные приступы.

Safer и др. (1972) сообщили об отрицательном эффекте психостимуляторов при их продолжительном применении на скорость роста у детей [82], однако результаты последующих работ на эту тему не были столь однозначными. **В настоящее время большинство исследователей соглашаются с существованием компенсаторного быстрого роста подростков после прекращения назначений психостимуляторов.** При этом остается неясным, будет ли этот компенсаторный рост наблюдаться у подростков, которые продолжают принимать психостимуляторы.

Обычно детям временно отменяют психостимуляторы, даже при наличии положительных результатов лечения, на период летних каникул, когда требования к их поведению и способности к концентрации внимания несколько

смягчаются. После каждого такого перерыва практический врач всегда должен по-новому оценивать необходимость повторного назначения препаратов. Летний перерыв в назначениях психостимуляторов желателен даже при наличии несомненных показаний к продолжительному лечению.

Прием психостимуляторов обычно прекращают по достижению больным пубертатного возраста в связи с тем, что в этом возрасте значительно возрастает риск возможного злоупотребления данными препаратами. При наличии показаний для продолжения приема психостимуляторов в подростковом возрасте врач должен быть особенно внимателен в плане контроля за четким выполнением больным режима приема препаратов, а также тщательно наблюдать за динамикой роста и развития больного.

До сих пор остается открытым вопрос о максимально допустимых сроках применения психостимуляторов у больных в подростковом и в зрелом возрасте.

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ, СПЕЦИФИЧЕСКИХ ДЛЯ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Обсуждение по поводу других расстройств приводиться ниже только в общих чертах, а заинтересованный читатель может продолжить знакомство с этой проблематикой, обратившись к первоисточникам или различным руководствам по детской психиатрии.

Расстройства поведения

Больные с расстройствами поведения представляют наиболее обширную нозологическую группу пациентов, обращающихся в амбулаторные психиатрические учреждения [83, 84]. Тем не менее известны только единичные сообщения о двойных слепых контролируемых исследованиях в области терапии этих состояний. В ходе двойного слепого исследования с плацебо контролем назначения лития (600-1800 мг/сут, уровень концентрации в крови - 0,53-1,70 мэкв/л) позволили уменьшить прояв-

ления агрессивности у 50 госпитализированных детей с расстройствами поведения [85]. Два других исследования с плацебо контролем терапевтическую эффективность лития не подтвердили [86, 87]. В работе Klein (1991) при трехстороннем сравнении метилфенидата, лития и плацебо было показано преимущество первого лекарственного вещества в купировании агрессивного поведения. В ходе этого же исследования в рамках открытого клинического испытания пробно назначались фенотарбитал, карбамазепин, а также противогипертензивное средство — клонидин [88].

Синдром де ля Туретта

Это расстройство характеризуется тиками (частые быстрые нецеленаправленные движения), вокализациями (например, хрюканье, рывканье, визг и др.), а также возможным присоединением непристойной речи. Заболевание обычно начинается в детском возрасте и наследуется по доминантному механизму. В некоторых случаях терапевтическое вмешательство может ограничиться разъяснением родителям и ребенку, что речь идет о неврологическом расстройстве, не означающем обязательность психических отклонений. К тому же иногда больные в меньшей степени тяготеют тиками, чем дисфорическими расстройствами, возникающими в результате применения антипсихотических препаратов.

Такие состояния наиболее легко поддаются лечению *галоперидолом* (теоретически для лечения может использоваться любое вещество, блокирующее дофаминовую систему). Обычно для детей в возрасте от 3 до 12 лет требуется дозировка галоперидола в 0,2 мг/кг в сутки. Больным с непереносимостью галоперидола рекомендуют назначения *тимозида*. Также известны клинические сообщения об успешном применении *клонидина*, однако возможности его использования ограничены в связи с высоким риском резкого изменения артериального давления у больного.

Детский аутизм

Клинические испытания показали эффективность *галоперидола* при краткосрочном и продолжительном лечении таких больных. В част-

ности, применение галоперидола существенно редуцирует следующие проявления:

- Поведенческие *стереотипии*.
- *Гиперактивность*.
- *Агрессивность*, включая склонность к самоповреждениям.
- Расстройство *коммуникативного поведения*.
- Приступы *ярости*.

Опасность формирования поздней дискинезии снижает возможности его применения у таких больных. В литературе неоднократно упоминалось о положительном опыте применения налтрексона, но при этом следует учитывать вероятность его гепатотоксического действия у детей младшего возраста [89]. Пропранолол может значительно уменьшать проявления импульсивности, агрессивности и двигательного беспокойства [47]. Фенфлурамин положительно влияет на проявления гиперактивности, однако он может нарушать познавательные функции больного, вызывает расстройства желудочно-кишечного тракта и потерю в весе [90].

Маниакальные состояния

Четких границ между обычной сменой настроения у подростка и умеренными проявлениями биполярного расстройства в этом возрасте не существует. Тем не менее значительная часть (30%) больных зрелого возраста, страдающих биполярным расстройством, утверждают, что впервые аффективные приступы у них появились в подростковом возрасте. В подростковом возрасте могут наблюдаться развернутые маниакальные приступы (тип I), а раннее появление этих эпизодов может указывать на то, что у больного в дальнейшем будут возникать приступы психотического уровня [6].

Несмотря на эти данные, до сих пор проведено недостаточное число систематических исследований по проблеме лечения психотических расстройств различного генеза в подростковом возрасте. Наиболее применяемым врачами препаратом в этом случае по-прежнему является литий, а обоснования его применения часто заключаются в отнесении различных болезненных состояний к атипичным в этом возрасте проявлениям биполярного расстрой-

ства. Для достижения и поддержания уровня концентрации препарата в крови в пределах 0,8-1,2 мэкв/л подросткам следует назначать более высокие дозировки лития, так как скорость его выведения почками в этом возрасте значительно выше, чем у взрослых. Побочное действие препарата при назначении его подросткам такое же, как и у взрослых, и включает прибавку в весе, снижение двигательной активности, чрезмерную седацию, жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, бледность кожных покровов, головные боли и полиурию. **Наибольшие опасения при продолжительном применении лития у детей и подростков вызывает накопление лития в костной ткани, а также его влияние на функции почек и щитовидной железы.**

При наличии положительной терапевтической реакции на литий неизбежным становится вопрос о продолжительности терапии. Считается, что обострение чаще всего возникает в течение первых шести месяцев после установления ремиссии, хотя значительный риск повторного возникновения приступа может сохраняться до восемнадцати месяцев [91]. Поэтому большинство клиницистов рекомендуют продолжать терапию литием в течение 2 лет после установления ремиссии.

Альтернативные способы терапии

В случае отсутствия положительной реакции на применение лития большинство врачей предлагают назначать подросткам противосудорожные препараты — вальпроаты и карбамазепин. Такие рекомендации основываются исключительно на опыте применения этих препаратов у взрослых. Известно только несколько клинических сообщений о применении карбамазепина при лечении биполярных расстройств у подростков [92]. Известно, что применение этих препаратов как официально зарегистрированных средств лечения эпилептической патологии в детском и подростковом возрасте связано с определенным риском гепатотоксического действия, в частности у препаратов вальпроевой кислоты. Однако такое побочное действие описано в основном при проведении комбинированной терапии судорожных приступов.

Таблица 14.2.**Лекарственные вещества, наиболее часто используемые в детской психиатрии, и рекомендации по их применению****АНКСИОЛИТИКИ**

Показания: различные состояния, в которых одним из основных признаков является тревога

Альпразолам

Начальная дозировка 0,25 мг/сут, повышающаяся каждые 3-4 дня на 0,25 мг. Дозировка не должна превышать 3 мг/сут и должна даваться дробно в три приема

Диазепам

Начальная дозировка 0,25 мг/сут, повышающаяся каждые 3-4 дня на 0,5 мг. Обычно дозировка у детей составляет от 1 до 10 мг/сут и назначается дробно в три приема

Дифенгидрамин или гидроксизин

Максимальная дозировка в детском возрасте 5 мг/кг в сутки

Максимальная общая суточная дозировка 300 мг/сут, назначаемая дробно в три приема

Пропранолол

Обычная дозировка в детском возрасте 2-4 мг/кг в сутки в дробных дозировках

Не должна превышать 16 мг/кг в сутки

Максимальная общая суточная дозировка 300 мг

Примечание: отмена препарата должна проводиться постепенно

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

Показания: депрессивные расстройства

Дезипрамин, имипрамин, нортриптилин

Начальная дозировка 1,5 мг/кг в сутки назначается дробно в 2 или 3 приема

Повышается каждые 3-5 дней на 1,0-1,5 мг/кг в сутки. Обычные дозировки составляют

от 0,5 до 2,5 мг/кг в сутки. Не должны превышать 5 мг/кг в сутки

Дозировки препаратов приспосабливаются с учетом уровня концентрации препарата оптимального как в плане эффективности, так и в плане безопасности: Имипрамин и дезипрамин: 125-250 мг/мл

Нортриптилин: 75-150 мг/мл

Примечание: при резкой отмене препаратов могут возникать признаки холинергической активизации, напоминающие проявления простуды

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ Показания:

психотические расстройства и аутизм

Обычная терапевтическая дозировка составляет от 0,5 до 4,0 мг/сут (в дробном приеме)

Начальная дозировка 0,01-0,05 мг/кг в сутки

Повышается на 0,25-0,5 мг каждые 3-4 дня

Эффективность препарата оценивается спустя 4 недели приема

Продолжительность назначения 4-6 месяцев после установления ремиссии

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ

Показания: нарушения активного внимания и гиперактивность

Метилфенидат

Начальная дозировка 3-5 мг в первой половине дня, спустя 3-5 дней дополнительно назначается 2,5 мг в обеденное время, затем постепенно наращивается по 5 мг через каждые 3-14 дней

Обычная терапевтическая дозировка: от 0,3 до 0,6 мг/кг в сутки

Однократная дозировка не должна превышать 20 мг

Суточная дозировка не должна превышать 60 мг/сут

Декстроамфетамин

Начальная дозировка 2,5 мг в первой половине дня, спустя 3-5 дней дополнительно назначается 2,5 мг в обеденное время, затем постепенно наращивается по 2,5 мг через каждые 3-14 дней

Обычная терапевтическая дозировка от 0,15 до 0,3 мг/кг в сутки

Однократная дозировка не должна превышать 10 мг

Суточная дозировка не должна превышать 40 мг/сут

Пемолин

Начальная дозировка 18,75 мг/сут в первой половине дня с постепенным наращиванием по 18,75 мг один раз в неделю

Обычная терапевтическая дозировка 0,5-2,0 мг/кг в сутки

Суточная дозировка не должна превышать 112,5 мг/сут

В настоящее время трудно судить о том, существует ли этот риск при проведении монотерапии вальпроатами биполярных расстройств у детей и подростков. В любом случае, практический врач при назначении этих препаратов должен предпринять определенные действия для раннего выявления возможного возникновения этого осложнения, включая:

- Соответствующее разъяснение и описание больному и его родным *ранних признаков отрицательного влияния* лечения на функцию печени.
- *Тщательное наблюдение* за возможным появлением этих признаков и *обязательный расспрос* больного по этому поводу во время каждого амбулаторного посещения.
- Обязательное периодическое *назначением лабораторных исследований печеночной функции*.

Энурез

Наиболее предпочтительным является немедикаментозное лечение этого расстройства является. При необходимости чаще всего применяется *имипрамин*. Начальная суточная дозировка препарата, назначаемая за час до сна, составляет 25 мг. В последующем она может быть увеличена до 50 мг/сут для детей в возрасте до 12 лет и до 75 мг/сут для детей старше 12 лет. При этом дозировка не должна превышать 2 мг/кг в сутки. У 60% больных отмечается значительное улучшение состояния спустя неделю после начала приема препарата. Наблюдаемые осложнения при проведении подобной терапии такие же, как и при использовании имипрамина при лечении депрессивного расстройства у детей и подростков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмечается явный недостаток систематизированных научных данных о лекарственной терапии психических расстройств в детском и подростковом возрасте. Определенные затруднения при проведении этих исследований связаны с существованием выраженных различий в фармакокинетике (а, возможно, и в фармакодинамике) лекарственных веществ при назначении их больным раз-

личных возрастных групп. В связи с этим при назначении лекарственных веществ всегда следует тщательно взвешивать соотношение между ожидаемыми положительным эффектом и вероятными факторами риска. В приложении В обобщаются диагностические критерии, а в табл. 14.2 приведены препараты и их рекомендуемые дозировки при лечении психических расстройств в детском возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hughes C, Preskorn SH, Tucker S, Hassanein R, Wrona M. Follow-up of adolescents initially treated for prepubertal onset major depressive disorders with imipramine. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26 (2): 244-248.
2. National Institute of Mental Health. Implementation of the national plan for research on child and adolescent mental disorders. (Publication PA-91-46.) 1991. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration.
3. National Institute of Mental Health. Conference: ethical and human subjects issues in mental health research with children and adolescents. Washington, DC: May 4-5 1993.
4. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, et al. A double-blind randomized, placebo-controlled trial of flu-oxetine in depressed children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; (in press).
5. Briant RH. An introduction to clinical pharmacology. In: Werry JS, ed. *Pediatric psychopharmacology: the use of behavior modifying drugs in children*. New York: Brunner/Mazel, 1978.
6. Carlson GA. Bipolar disorders in children and adolescents. In: Garfinkel B, Carlson GA, Weller E, eds. *Psychiatric disorders in children and adolescents*. Philadelphia: WB Saunders, 1990: 21-36.
7. Preskorn S, Bupp S, Weller E, Weller R. Plasma levels of imipramine and metabolites in 68 hospitalized children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 (3): 373-375.

8. Pool D, Bloom W, Mielke DH, et al. A controlled evaluation of loxitane in seventy-five adolescent schizophrenia patients. *Curr Ther Res* 1976; 19: 99-104.
9. Spencer EK, Kafantaris V, Padron-Gayol MV, Rosenberg CR, Campbell M. Haloperidol in schizophrenic children: early findings from a study in

- progress. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 183-186.
10. Gordon CT, Frazier JA, McKenna K, et al. Childhood onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophr Bull* 1994; 20:697-712.
11. Campbell M, Green WH, Deutsch SI. *Child and adolescent psychopharmacology*. Beverly Hills: Sage Publications, 1985.
12. Realmuto GM, Erickson WD, Yellin AM, et al. Clinical comparison of thiothixene and thioridazine in schizophrenic adolescents. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 440-442.
13. Campbell M, Spencer E. *Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past five years*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 269-279.
14. Teicher MH, Glod CA. Neuroleptic drugs: indications and rational use in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990; 1: 33-56.
15. Herskowitz J. Developmental toxicology. In: Popper C, ed. *Psychiatric pharmacosciences of children and adolescents*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
16. Hughes CW, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Hasanein R. A descriptive profile of the depressed child. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 232-237.
17. Puig-Antich J, Perel JM, Lupatkin W, et al. Imipramine in prepubertal major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 81-89.
18. Kashani JH, Shekim WO, Reid JC. Amitriptyline in children with major depressive disorder: a double-blind crossover pilot study. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23: 348-351.
19. Preskorn S, Weller E, Hughes C, Weller R, Bolte K. Depression in prepubertal children: DST nonsuppression predicts differential response to imipramine versus placebo. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 128-133.
20. Preskorn S, Weller E, Weller R. Depression in children: relationship between plasma imipramine levels and response. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 450-453.
21. Preskorn S, Weller E, Weller R, Glotzbach E. Plasma levels of imipramine and adverse effects in children. *Am J Psychiatry* 1983; 140:1332-1335.
22. Kramer A, Feiguine R. Clinical effects of amitriptyline in adolescent depression. *J Am Acad Child Psychiatry* 1981; 20: 636-664.
23. Geller B, Cooper TB, Graham DL, Fetner HH, Marsteller FA, Wells JM. Pharmacokinetically de-

- signed double-blind placebo-controlled study of nortriptyline in 6 to 12 year-olds with major depressive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 34-44.
24. Kutcher S, Boulos C, Ward B, et al. Response to desipramine treatment in adolescent depression: a fixed dose, placebo controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 5:686-694.
 25. Simeon J, Dinicola V, Ferguson HB, Copping W. Adolescent depression: a placebo-controlled fluoxetine treatment study and follow-up. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1990; 4: 791-795.
 26. Magnus R, Findling R, Preskorn S, et al. An open-label pharmacokinetic trial of nefazodone in depressed children and adolescents [Poster]. Presented at the 37th Annual Meeting of NCDEU. Boca Raton, FL, 1997.
 27. Derivan A, Aguiar L, Upton GV, et al. A study of venlafaxine in children and adolescents with conduct disorder [Poster]. Wyeth-Ayerst Research. Presented at the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 1995.
 28. Simeon JG. Pediatric psychopharmacology. *Can J Psychiatry* 1989; 34:115.
 29. Lapierre YD, Ravel KJ. Pharmacotherapy of affective disorders in children and adolescents. *Psychiatry Clin North Am* 1989; 12: 951.
 30. Puig-Antich J, Perel J, Luptakin W, et al. Plasma levels of imipramine (IMI) and desmethylini-pramine (DMI) and clinical response in prepubertal and major depressive disorder: a preliminary report. *J Am Acad Child Psychiatry* 1979; 18 (4): 616-627.
 31. Hughes C, Preskorn SH, Weller E, Weller R, Has-sanein R, Tucker S. The effect of concomitant disorders in childhood depression on predicting treatment response. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26 (2): 235-238.
 32. Hughes C, Preskorn S, Weller E, Weller R, Hassa-nein R. Imipramine vs. placebo studies of childhood depression: baseline predictors of response . to treatment and factor analysis of presenting symptoms. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:275-279.
 33. Preskorn S, Weller E, Jerkovich G, Hughes C, Weller R. Depression in children: concentration dependent CNS toxicity of tricyclic antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:140-142.
 34. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost

- effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (6): 23-33.
35. Riddle MA, Nelson JC, Kleinman CS, et al. Sudden death in children receiving nor-pramin: a review of three reported cases and commentary. *J Am Acad Sci Adolesc Psychiatry* 1991; 30:104.
36. Biederman J. Sudden death in children treated with a tricyclic antidepressant: a commentary. *Biol Ther Psychiatry* 1991; 14:1.
37. Lake CR, Mikkelsen EJ, Rapoport JL, et al. Effect of imipramine on norepinephrine and blood pressure in enuretic boys. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 39: 647.
38. Ryan ND, Puig-Antich J, Rabinovich H, et al. MAOIs in adolescent major depression unresponsive to tricyclic antidepressants. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1988; 27: 755.
39. Riddle MA, Hardin MT, King R, et al. Fluoxetine treatment of children and adolescents with Tourette's and obsessive compulsive disorders: preliminary clinical experience. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 45.
40. Gwirtzman HE, Guze BH, Yager J, et al. Treatment of anorexia nervosa with fluoxetine: an open clinical trial. *J Clin Psychiatry* 1990; 51: 378.
41. Alien AJ, Leonard H, Swede SE. Current knowledge of medications for the treatment of childhood anxiety disorders. *J Am Acad Adolesc Psychiatry* 1995; 34 (8): 976-986.
42. Ambrosini PJ, Bianchi MD, Rabinovich H, Elia J. Antidepressant treatments in children and adolescents: II. Anxiety, physical and behavioral disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32 (3): 483-493.
43. Campbell M, Cueva JE. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part I. *J Amer Acad Adolesc Psychiatry* 1995; 34:1124-1132.
44. Klein RG, Slomkowski C. Treatment of psychiatric disorders in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 525-535.
45. Gittelman R, Klein DF. Relationship between separation anxiety and panic and agoraphobic disorders. *Psychopathology* 1984; 17 (Suppl 1): 56-65.
46. Gittelman-Klein R, Klein DF. School phobia: diagnostic consideration in the light of imipramine effects. *J Nerv Ment Dis* 1973; 156 (3): 199-215.
47. Coffey BJ. Anxiolytics for children and adolescents: traditional and new drugs. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990; 1: 57-83.

48. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchart CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 773-781.
49. DeVeugh-Geiss J, Moroz G, Biederman J, et al. Chlorimipramine hydrochloride in childhood and adolescent obsessive-compulsive disorder—a multicenter trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:45-49.
50. Flament MF, Rapoport JL, Berg CJ, et al. Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 977-979.
51. Leonard HS, Swedo S, Rapoport JL, et al. Treatment of obsessive-compulsive disorder with clomipramine and desmethyylimipramine: a double-blind crossover comparison in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1088-1092.
52. Riddle MA, Seahill L, King RA, et al. Double-blind, crossover trial of fluoxetine and placebo in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1062-1069.
53. Gittelman-Klein R, Klein DF. Separation anxiety in school refusal and its treatment with drugs. In: Hersov L, Berg I, eds. *Out of school*. New York: Wiley, 1980; 321-341.
54. Klein RG, Koplewicz HS, Kanner A. Imipramine treatment of children with separation anxiety. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 21-28.
55. Berney T, Kolyin I, Bhate SR, et al. School phobia: a therapeutic trial with clomipramine and short-term outcome. *Br J Psychiatry* 1981; 138: 110-118.
56. Bernstein GA, Garfinkel BD, Borchardt CM. Comparative studies of pharmacotherapy for school refusal. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29: 773-781.
57. Grae F, Milner J, Rizzotto L, Klein RG. Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 372-376.
58. Simeon JG, Ferguson HB, Knott V, et al. Clinical, cognitive and neurophysiological effects of alprazolam in children and adolescents with overanxious and avoidant disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 29-33.
59. Black B, Uhde TW. Case study:

elective mutism as a variant of social phobia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:1090-1094.

60. Kutcher SP, Reiter S, Gardner DM, Klein RG. The pharmacotherapy of anxiety disorders in children and adolescents. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15:41-67.
61. Preskorn S. Tricyclic antidepressants: whys and hows of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl): 34-42.
62. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (6): 23-33.
63. Rudorfer MZ, Potter WZ. Pharmacokinetics of antidepressants. In: Metzler JV, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven, 1987; 1353-1363.
64. Wender PH. The hyperactive child, adolescent, and adult: attention deficit disorder through the lifespan. New York: Oxford University Press, 1987.
65. Dulcan MK. Using psychostimulants to treat behavioral disorders of children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1990; 1: 7-20.
66. Klein RG, Wender P. The role of methylphenidate in psychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:429-433.
67. Coffey B, Shader RI, Greenblatt DJ. Pharmacokinetics of benzodiazepines and psychostimulants in children. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 217-225.
68. Pelham WE, Bender ME, Caddell J, Booth S, Moorer SH. Methylphenidate and children with attention deficit disorder: dose effects on classroom academic and social behavior. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 (10): 948-952.
69. Conners CK, Taylor E. Pemoline, methylphenidate, and placebo in children with minimal brain dysfunction. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37 (8): 922-930.
70. Jacobvitz D. Treatment of attentional and hyperactivity problems in children with sympathomimetic drugs: a comprehensive review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29:677-688.
71. Douglas VI, Barr RG, O'Neill ME, Britton BG. Short term effects of methylphenidate on the cognitive, learning and academic performance of children with attention deficit disorder in the laboratory and class-room.) *Child Psychol Psychiatry* 1986; 27:191-211.
72. Whalen CK, Henker B, Swanson JM, Granger D, Kliever W, Spencer J. Natural social behaviors in hyperactive children: dose effects of methylphenidate. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55 (2): 187-193.

73. Whalen CK, Henker B, Dotemoto S. Methylphenidate and hyperactivity: effects on teacher behaviors. *Science* 1980; 208:1280-1282.
74. Whalen CK, Henker B, Dotemoto S. Teacher response to the methylphenidate (Ritalin) versus placebo status of hyperactive boys in the classroom. *Child Dev* 1981; 52 (3): 1005-1014.
75. Barkley RA, Karlsson J, Strzelecki E, Murphy JV. Effects of age and Ritalin dosage on the mother-child interactions of hyperactive children. *J Consult Clin Psychol* 1984; 52 (5): 750-758.
76. Barkley RA, Karlsson J, Pollard S, Murphy JV. Developmental changes in the mother-child interactions of hyperactive boys: effects of two dose levels of Ritalin. *J Child Psychol Psychiatry* 1985; 26(5): 705-715.
77. Varley CK. Effects of methylphenidate in adolescents with attention deficit disorder. *J Am Acad Child Psychiatry* 1983; 4: 351-354.
78. Hechtman L, Weiss G, Perlman T, Young. adult outcome of hyperactive children who received long-term stimulant treatment. *J Am Acad Child Psychiatry* 1984; 23 (2): 261-269.
79. Loney J, Kramer J, Milich RS. In: Gadow KD, Loney J, eds. Psychosocial aspects of drug treatment for hyperactivity. Boulder, CO: Westview Press, 1981; 381-415.
80. Gittelman R, Mannuzza S, Shenker R, Bonagura N. Hyperactive boys almost grown up. 1. Psychiatric status. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42 (10): 937-947.
81. Casat CD, Pleasants DZ, Van Wych Fleet J. A double-blind trial of bupropion in children with attention deficit disorder. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 120-122.
82. Safer D, Alien R, Barr E. Depression of growth in hyperactive children on stimulant drugs. *N Engl J Med* 1972; 287 (5): 217-220.
83. Klein RG, Slomkowski C. Treatment of psychiatric disorders in children and adolescents. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 525-535.
84. Kazdin AE. *Conduct disorders in childhood and adolescence*. London: Sage Publications, 1987.
85. Campbell M, Adams PB, Small AM, et al. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double blind, placebo-controlled study.

Am J Acad Child Adol Psychiatry 1995; 34:445-453.

86. Klein R. Preliminary results: lithium effects in conduct disorders. In: CME syllabus and proceedings summary, 144th Annual Meeting of the American Psychiatric Association. New Orleans, 1991:119-120.

87. Rifkin A, Doddi S, Dicker R, et al. Lithium in adolescence with conduct disorder. Presented at the Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting. Key Biscayne, FL, May 1989.
 88. Campbell M, Cueva JE. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past seven years. Part II. J Am Acad Adolesc Psychiatry 1995; 34(10): 1262-1272.
 89. Bernstein GA, Hughes JR, Mitchell JE, Thompson T. Effects of narcotic antagonists on self-injurious behavior: a single case study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1987; 26: 886-889.
 90. Campbell M, Spencer EK. Psychopharmacology in child and adolescent psychiatry: a review of the past five years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988; 27: 269.
 91. Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Lithium carbonate in prophylactic treatment of bipolar illness in adolescents: a naturalistic study. Am J Psychiatry 1990; 147:457-461.
 92. Hsu LKG. Lithium-resistant adolescent mania. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 1986; 25:280-283.
-

Больные с расстройствами личности

Личностные расстройства подразделяются в DSM-IV на три основные группы:

- Группа А: параноидные, шизоидные, шизотипальные.
- Группа В: асоциальные, пограничные, истероидные, нарциссические.
- Группа С: уклоняющиеся (тревожные), зависимые, ананкастические (обсессивно-компульсивные) (см. также Приложение S).

Современные исследования свидетельствуют, что медикаментозная терапия может оказывать положительный эффект при определенных личностных расстройствах. Большинство подобных испытаний проводилось у больных с пограничными личностными расстройствами (группа В). Однако результаты этих исследований не предлагают никаких специфических способов медикаментозной терапии ни для этого, ни для какого-либо другого конкретного расстройства личности. Большинство авторов считает, что терапия должна носить симптоматический характер. Таким образом, применение лекарственных препаратов должно быть направлено на специфические симптомы вне зависимости от типа личностного расстройства [1].

Такой подход предполагает, что одни и те же лекарственные вещества могут оказывать положительное терапевтическое действие на

различные проявления психопатологических признаков. К таким препаратам относятся:

- *Антипсихотические препараты* (в низких дозировках на непродолжительное время), назначаемые больным группы А по поводу кратковременных психотических расстройств, паранойяльной симптоматики, импульсивности и расстройств познавательной сферы.
- *Антидепрессанты* (ТЦА, SSRI, ИМАО) назначаются по поводу панических приступов, фобических симптомов, гиперактивности, нарушения активного внимания, навязчивостей и, конечно, депрессивных состояний.
- *Стабилизаторы настроения* назначаются по поводу нарушений контроля поведения, приступов ярости, эмоциональной лабильности, импульсивности.
- *Анксиолитики* показаны при панических расстройствах, социальной фобии и агорафобии, острой конверсионной симптоматике.

Ayd выделил основные моменты в процессе принятия решения о назначении медикаментозной терапии подобным больным:

- Необходимо всегда помнить, что лекарство *не является панацеей*.
- Не следует поддерживать *нереалистичных ожиданий* у больных и их родственников по поводу медикаментозной терапии.

- Обязательное *совместное с лекарствами использование немедикаментозного терапевтического вмешательства*.
- Следует отдавать предпочтение *последовательной смене лекарств*, а не одновременному комбинированию медикаментов.
- По возможности *следует избегать назначения препаратов, способных вызывать позднюю дискинезию, парадоксальную расторможенность или снизить порог формирования судорожной активности*.
- Необходимо периодически убеждаться в *осведомленном согласии* со стороны больного [2].

ПОГРАНИЧНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

Пограничное личностное расстройство (ПЛР) характеризуется грубыми проявлениями эмоциональной неустойчивости и несдержанности, бурной историей отношений с окружающими и утратой контроля над собственным поведением. Считается, что 1-2% людей в общей популяции населения свойственны проявления этого синдрома. Это состояние коморбидно с такими заболеваниями как аффективные расстройства (по данным различных исследований считается, что 25-75% таких больных страдают депрессивным расстройством, а 5-20% — биполярным расстройством). Около 25% больных булимией также страдают ПЛР. 70% больных ПЛР склонны к злоупотреблению алкоголем и психоактивными веществами, а также часто могут наносить себе самоповреждения и совершать суицидальные попытки. **Считается, что от 3 до 10% подобных больных кончают жизнь самоубийством.**

В некоторых публикациях упоминается, что в семьях больных, страдающих ПЛР, можно отметить более высокую частоту встречаемости биполярного расстройства, чем в общей популяции населения [3].

Клинические проявления при пограничном личностном расстройстве можно подразделить на три группы: признаки *импульсивности*, которые включают агрессивное поведение, попытки самоповреждения, расстройства принятия пищи и стремление к вызову особых ощу-

щений и эйфоризации с помощью употребления психоактивных веществ; *аффективная* симптоматика, заключающаяся в колебаниях настроения и депрессивных признаках; *психотические признаки*. New, Tristman и Siever замечают, что не существует лекарственного препарата, способного купировать симптомы этого расстройства во всех трех группах признаков одновременно [4].

Терапия пограничного расстройства личности

Признаки импульсивности

Сложность проведения исследований при пограничном личностном расстройстве заключается в том, что клиническое состояние у значительной части больных может соответствовать различным диагностическим критериям. Например, существует частичное совпадение диагностических критериев при дисфорической реакции, биполярном расстройстве II типа и пограничном личностном расстройстве. К тому же очень сложно проводить контролируемые клинические испытания с такими беспокойными и легко внушаемыми пациентами, как больные в маниакальном состоянии или с проявлениями пограничного личностного расстройства. Проведение подобных исследований само по себе является научным подвигом, однако мы всегда должны учитывать, что в большинстве случаев величина выборки в этих работах незначительна.

Gardner и Cowdry в своем **перекрестном исследовании** сравнивали терапевтическую эффективность плацебо и таких препаратов, как альпразолам, карбамазепин, трифлуоперазин и транилципромин [5]. В группе транилципромина существенное или выраженное улучшение наблюдалось у четырех из шестнадцати больных, тогда как при назначении плацебо состояние улучшилось только у одного больного из тринадцати. У больных, принимавших альпразолам, отмечалось дальнейшее ухудшение контроля над собственным поведением по сравнению с больными, получавшими плацебо. В ходе другого двойного слепого перекрестного **исследования Hedberg, Houck и Glueck показа-**

ли, что в группе из 28 больных шизофренией с "псевдоневротической" симптоматикой положительная терапевтическая реакция при назначении транилципромина отмечалась у четырнадцати больных [6]. Таким образом, эти два незначительных по размеру выборки исследования свидетельствуют о возможном положительном терапевтическом эффекте транилципромина при лечении больных с пограничным личностным расстройством [7].

Soloff и соотр. провели очень важное сравнение фенелзина и галоперидола при лечении ПЛР в сочетании с депрессивной симптоматикой [8]. В ходе этого исследования, несмотря на адекватный размер выборки (38 больных, получавших фенелзин, 36 — галоперидол и 34 — плацебо) не было обнаружено четкого преимущества фенелзина над плацебо. Однако при назначении фенелзина агрессивное поведение редуцировалось лучше, чем при использовании плацебо. Антидепрессивное действие фенелзина при терапии таких больных было выше, чем действие галоперидола. Преимущество фенелзина постепенно исчезало к исходу 4-го месяца лечения.

Результаты целого ряда открытых клинических испытаний SSRI (например, флуоксетин и сертралин) при лечении ПЛР свидетельствуют, что серотонинергические антидепрессанты более эффективно влияют на раздражительность и приступы агрессивного поведения в состоянии таких больных [9—14]. Salzman провел незначительное по выборке двойное слепое исследование с плацебо контролем по применению флуоксетина в лечении больных с выраженными пограничными личностными расстройствами [15]. На протяжении тринадцати недель 13 больных получали флуоксетин, а 9 — плацебо. Флуоксетин значительно редуцировал проявления тревоги вне зависимости от уровня сопутствующей депрессии (у больных, принимавших флуоксетин, раздражительность уменьшилась в 7 раз по сравнению с больными на плацебо). В исследовании Norden у двенадцати больных с ПЛР без признаков депрессивного расстройства назначение флуоксетина приводило к значительному улучшению состояния, которое поддерживалось при продолже-

нии лечения на протяжении 6 месяцев [13]. У 75% больных такое улучшение состояния касалось раздражительности, колебаний настроения, импульсивности, а также злоупотребления алкоголем и психоактивными веществами. Необходимо также отметить, что у шести больных, прекративших по разным причинам прием препарата раньше, отмечалось ухудшение этих симптомов, которые вновь купировались при возобновлении назначений. Таким образом, эти данные также свидетельствуют в пользу выводов в исследовании Salzman [15].

Links и др. опубликовали данные о небольшом по величине слепом перекрестном исследовании терапии больных ПЛР с применением лития, дезипрамина и плацебо [16]. Терапевтическая реакция при назначении активных лекарственных веществ практически не отличалась от таковой при назначении плацебо. И наконец, результаты одного небольшого исследования с плацебо контролем показали, что литий и карбамазепин могут редуцировать приступы ярости и признаки суицидального поведения при ПЛР [17].

Аффективная симптоматика

При лечении ПЛР действие традиционных трициклических антидепрессантов проявляется различным образом и подчас оно бывает отнюдь не блестящим. Так, ряд исследований указывает на то, что эти препараты могут вызывать ухудшение состояния больных, в частности, усиливая раздражительность и беспокойство [18]. Для сравнения можно привести работу Cole и др. по ретроспективной оценке терапевтической реакции у больных ПЛР в сочетании с депрессивным расстройством, в которой указывается, что у пяти из шести больных эта реакция была положительной, тогда как у больных ПЛР без депрессивной симптоматики трициклические антидепрессанты не оказывали положительного действия [19].

Klein и соотр. изучали действие антидепрессантов при назначении их больным с характерологической эмоциональной неустойчивостью, которая характеризуется вспыльчивостью и снижением продуктивности при столкновении с минимальными стрессовыми ситуациями.

Этот симптомокомплекс преимущественно обнаруживается у девочек-подростков, которым свойственны кратковременные приступы жалости к себе, периоды раздражительности и подавленности, утрата социальных контактов, импульсивность, пренебрежение существующими моральными правилами и стремление к сиюминутным удовольствиям. Исследователи показали, что при назначении имипрамина улучшение наступало у 67% больных, а при назначении хлорпромазина — у 81%, что значительно превосходило число положительных реакций при назначении плацебо [20, 21].

Rifkin исследовал 21 больного с признаками характерологической эмоциональной нестабильности, у которых происходила смена депрессивного и гипоманиакального состояний в течение часов или дней [22]. Клиническая симптоматика у этих больных, даже при наличии указаний на социальную неустойчивость (прогулы, отрицательные трудовые характеристики), напоминает проявления биполярного расстройства или циклотимии. В этом контексте становится понятным, почему литий оказывал положительное действие на колебания настроения у этих больных. Cowdry и Gardner сообщили, что у 10 из 11 подобных больных карба-мазепин оказывал умеренное положительное действие [7].

Как уже отмечалось, SSRI и ИМАО положительно влияли на проявления импульсивности при ПЛР. Эти же исследования указывают, что некоторые из данных препаратов могут быть эффективными в предотвращении эмоциональных колебаний. Поскольку эти больные склонны к совершению суицидальных попыток, необходимо всегда иметь в виду возможность летального исхода при назначении трициклических антидепрессантов и ИМАО. SSRI являются наиболее безопасными лекарственными средствами и обладают не только антидепрессивными свойствами, но и могут подавлять проявления агрессивности и импульсивности.

Психотическая симптоматика

Эффективность антипсихотических препаратов при лечении ПЛР была подтверждена результатами ряда плацебо контроли-

рованных исследований. Например, Gold-berg и др. в двойном слепом исследовании с плацебо контролем показали, что в процессе лечения 50 больных с шизотипальным личностным расстройством тиаотиксен (средняя суточная дозировка составила 8,7 мг) был эффективнее плацебо. При этом наибольшее улучшение отмечалось в редукции иллюзорного восприятия, идей отношения и проявлений пси-хотизма [23]. Правда, необходимо отметить, что в исследуемую группу вошли 7 больных с пограничным личностным расстройством, 6 с шизотипальным и 11 со смешанной симптоматикой. Описанное улучшение в основном наблюдалось только у больных последних двух групп. В ходе многостороннего перекрестного исследования Cowdry и Gardner сравнивали трифлу-операзин с транилципромином, карбамазепином, альпразоламом и плацебо в процессе лечения 16 женщин с ПЛР [7]. Значительная часть больных плохо переносила назначение нейролептического препарата, а у некоторых наблюдалось ухудшение состояния. Только у пяти больных к концу исследования отмечалось незначительное улучшение.

Результаты нескольких открытых клинических испытаний свидетельствуют о целесообразности применения антипсихотических препаратов при лечении ПЛР [23-25]. Например, в исследовании Leone было показано, что локса-пин и хлорпромазин были в одинаковой степени эффективны при лечении подобных больных [26]. Frankenburg и Zanarini провели открытое клиническое испытание у 15 больных, состояние которых соответствовало диагностическим критериям ПЛР, но у них также наблюдались в существенной мере и психотические признаки [27]. У этих больных наиболее выраженными показателями по Шкале краткой психиатрической оценки (Brief Psychiatric Rating Scale) были подозрительность, галлюцинации и необычные по содержанию мысли. Продолжительный прием клозапина вызывал значительное улучшение психического состояния, несмотря на резистентность больных к традиционным нейролептикам в прошлом. Данное испытание проводилось среди стационарных больных и в некоторых случаях их состояние

в значительной степени соответствовало признакам шизофрении. Поэтому эффективность клозапина можно в большей степени связывать с воздействием на коморбидное заболевание, нежели с непосредственным действием на пограничное расстройство. В противоположность этому применение альпразолама было неэффективным, а у 7 из 12 больных на фоне его приема отмечались суицидальные попытки и признаки агрессивного поведения.

Soloff и др. сравнивали эффективность га-лоперидола, амитриптилина и плацебо в процессе лечения 61 больного с ПЛР. Галоперидол по своей эффективности превосходил ами-триптилин и плацебо, особенно в отношении психотической симптоматики (например, параноидные идеи, психотизм). Он так же, как и амитриптилин, положительно влиял на общую выраженность симптоматики и на депрессивные признаки [28]. Это исследование примечательно достаточно большой выборкой больных.

Serban и Siegal при изучении популяции больных с пограничными шизотипальными расстройствами отмечали большую эффективность тиотиксена по сравнению с галоперидолом [29]. Однако у больных в изучаемой ими популяции в меньшей степени наблюдалась психотическая симптоматика. Cornelius и др. наблюдали в течение четырех месяцев действие галоперидола, фенелзина и плацебо при применении их у подобных больных [30]. Ухудшение состояния больных возникало быстрее на фоне приема галоперидола. И при этом 2/3 таких больных прекращали прием лекарств в течение первых восьми недель по сравнению с 1/4 больных, принимавших плацебо. У больных, принимавших галоперидол, чаще отмечалось появление депрессивной симптоматики, в особенности по сравнению с фенелзином. В целом нельзя было говорить о существенных различиях в действии препаратов по шкале общего клинического впечатления.

В процессе открытого клинического испытания применения антипсихотических препаратов при амбулаторном лечении больных ПЛР, проведенном Teicher и сотр., у трех больных развилось продолжительное депрессивное состояние, что потребовало отмены нейролеп-

тиков и назначения антидепрессантов [31]. Аналогично Gardner и Cowdry сообщили о развитии депрессии у больных, принимавших кар-бамазепин, что также привело к отмене назначений и проведению в дальнейшем антидепрессивной терапии [32]. Практический врач должен всегда учитывать возможность развития у таких больных депрессивных состояний и быть готовым к проведению антидепрессивной терапии.

В упоминавшейся ранее работе Cole по ретроспективной оценке историй болезни больных ПЛР отмечается, что состояние всех девяти больных, составивших группу с преимущественно шизофреническими признаками, значительно улучшилось при назначении антипсихотических препаратов. Терапия антипсихотическими препаратами привела также к улучшению состояния у четырех больных с признаками депрессивного расстройства. Напротив, назначение антипсихотических препаратов больным с пограничными личностными расстройствами, но без психотических или депрессивных признаков не вызывало улучшения клинического состояния.

Пограничное личностное расстройство может стать угрожающим жизни заболеванием с выраженными обострениями, требующими помещения больного в стационар. В случае умеренного протекания этого расстройства амбулаторное лечение бывает вполне достаточным. Различия в выраженности симптоматики в выборках может сказываться на результатах исследований терапии этих больных. Необходимо также указать, что в ходе нескольких исследований в выборку включались больные как шизотипальным, так и пограничным личностным расстройством. При анализе результатов таких исследований всегда следует рассматривать эти группы отдельно.

АСОЦИАЛЬНОЕ ЛИЧНОСТНОЕ РАССТРОЙСТВО

Данное расстройство характеризуется явным пренебрежением к правам других людей или их нарушением. Связь между асоциальным личностным расстройством и алкоголизмом II типа еще не достаточно ясна, однако существуют

четкие представления о том, что импульсивное агрессивное поведение у больных алкоголизмом II типа коррелирует с низким уровнем концентрации серотонина в ЦНС, о чем свидетельствует низкая концентрация 5-ННН в спинномозговой жидкости. В этом контексте существуют убедительные доказательства того, что SSRI обычно не только не усиливают импульсивность, но даже ее подавляют. С другой стороны, существует предположение, что применение SSRI может вызывать суицидальные мысли и агрессивное поведение [33]. Эти данные вселяют надежду, что понимание биологических механизмов импульсивного поведения позволит разработать эффективные способы лекарственной терапии. К сожалению, нам ничего не известно о клинических исследованиях на эту тему.

Sheard изучал заключенных мужчин в тюрьме особо строгого режима. Все заключенные в прошлом неоднократно совершали агрессивные поступки. У них не отмечалось психотической симптоматики или признаков повреждения мозга. В ходе своего слепого исследования он показал, что литий уменьшает проявления агрессивности и импульсивности [34]. Это наблюдение может положить начало дальнейшим исследованиям, хотя без ясного представления об индивидуальных психопатологических признаках при этом расстройстве трудно говорить, каким именно больным литий помогает лучше всего. В противоположность этому Sheard сообщил об усилении агрессивного поведения у больных со сложными парциальными судорожными приступами на фоне проведения литиевой терапии [35].

ИСТЕРОИДНОЕ ЛИЧНОСТНОЕ РАССТРОЙСТВО

Это личностное расстройство напоминает описанный Leibowitz и Klein синдром истероидной дисфории или атипичной депрессии [36]. Применение ИМАО при этих состояниях может быть весьма эффективным. Результаты такой терапии уже обсуждались нами в гл. 7. Rifkin и др. изучали эффективность антидепрессивных препаратов при лечении больных с эмоцио-

нальной неустойчивостью, характеризовавшейся повышенной возбудимостью и снижением продуктивности при столкновениях с минимальными стрессовыми факторами [37]. Подобный синдром наблюдается в основном у девочек-подростков, чье эмоциональное состояние характеризуется:

- Кратковременными состояниями *глубокого отчаяния и несчастья.*
- *Ограничением социальных контактов.*
- *Подавленностью и раздражительностью.*
- *Приступами импульсивного поведения.*
- *Пренебрежением моральными и религиозными принципами.*
- *Стремлением к сиюминутным удовольствиям.*

Они показали, что у подобных больных имипрамин вызывал улучшение состояния в 67% случаев, а хлорпромазин — в 81%. При этом оба препарата обладали статистически более значимым преимуществом по сравнению с плацебо.

ПАРАНОИДНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

До настоящего времени были проведены единичные контролируемые исследования при этой патологии. В редких сообщениях на эту тему указывается, что у отдельных больных применение малых доз антипсихотических препаратов в сочетании с психотерапией имело положительный эффект [38].

ШИЗОТИПАЛЬНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ И ДРУГИЕ СВЯЗАННЫЕ С НИМ РАССТРОЙСТВА

В рамках одного слепого исследования проводилось лечение семнадцати больных шизотипальным расстройством низкими дозировками галоперидола (2-12 мг/сут). Подобная терапия оказывала некоторый положительный эффект, но при этом у многих больных проявлялась повышенная чувствительность к побочному действию препарата [38]. В исследовании Goldberg

было показано, что тиотиксен оказывал положительное действие на больных шизотипальным и пограничным личностными расстройствами [40]. Низкие дозировки антипсихотических препаратов аналогично оказывали умеренно-положительное действие на больных шизотипальным и обсессивно-компульсивным личностными расстройствами [41].

Такое понятие, как псевдоневротическая шизофрения в настоящее время не существует в нашей номенклатуре, однако Klein опубликовал интересное сообщение о лекарственной терапии этого состояния. В частности, при сравнении эффективности хлорпромазина и имипрамина при лечении большой группы таких больных указывалось на положительное действие имипрамина [42]. В 60% случаев назначение имипрамина приводило к положительным изменениям в клиническом состоянии, тогда как плацебо коррелировало с положительными изменениями в 25%.

ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ

Обсессивно-компульсивное *расстройство* как заболевание достаточно редко встречается среди лиц, обладающих обсессивно-компульсивными *особенностями личности*. В одном из исследований было показано, что только у 6% таких людей развивается ОКР. Таким образом, можно предположить, что эти два состояния являются самостоятельными явлениями [43]. Практически это может означать, что лекарственные вещества, эффективные при лечении ОКР (например, кломипрамин) могут не подходить для лечения обсессивно-компульсивных особенностей личности. Однако до настоящего времени самостоятельные исследования на эту тему не проводились.

Эти особенности личности проявляются снижением социальной активности, ощущением собственной недостаточности и чрезмерной чувствительностью к негативным оценкам. Можно говорить об определенном совпадении двух

нозологических форм, поскольку у большинства больных с уклоняющимися особенностями личности также наблюдается и социальная фобия. Так, некоторые исследователи отмечают, что 85% людей с такими характерологическими особенностями соответствуют диагностическим критериям социальной фобии [44, 45]. Следовательно, это заболевание всегда необходимо иметь в виду при работе с пациентами с уклоняющимися особенностями личности.

Больные с признаками социальной фобии испытывают тревогу и подвержены таким периферическим симптомам (напоминающим тревожное расстройство), как сердцебиения, гиперемия, повышенная потливость, особенно в ситуациях, когда они чувствуют, что являются предметом внимания окружающих. Распространенность социальных фобий составляет около 2,8%, и их можно подразделить на дискретный и генерализованный типы. Дискретный тип социальной фобии проявляется в виде тревоги по поводу специфических видов деятельности, таких как публичный доклад или представление. Генерализованная социальная фобия проявляется в виде опасений взаимодействия с другими людьми и избеганием скопления людей, что подтверждается наблюдениями окружающих в отношении данного больного. Существует отличная от описанных выше категория больных с явлениями патологической застенчивости или опасениями перед определенными социальными ситуациями, такими как званый вечер, когда они считают, что будут чувствовать себя смущенно или окружающие будут их незаслуженно строго судить. В этом случае чувство страха не ведет к появлению соматических симптомов, а скорее вызывает смущение или опасения стать предметом обсуждения.

Обычно больные с установленным диагнозом уклоняющихся особенностей личности положительно реагируют на те же лекарственные препараты (например, ИМАО или SSRI), которые считаются эффективными и в отношении социальной фобии. Мы полагаем, что в категорию больных с уклоняющимися особенностями личности обязательно входят и больные с социальной фобией, и поэтому им обязательно следует назначать указанные препараты [46,47].

SSRI с учетом соотношения эффективности и риска возникновения побочных явлений могут трактоваться как средства первого выбора, а ИМАО — как средства дополнительного выбора.

НАРЦИССИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО ЛИЧНОСТИ И ЯВЛЕНИЯ ПАССИВНОЙ АГРЕССИВНОСТИ

У нас нет никаких сведений о работах, посвященных лекарственной терапии этих расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В США до настоящего времени значительному числу больных, которые сейчас могли бы быть отнесены к такой категории больных, как пограничное расстройство личности, устанавливают такие диагнозы, как шизофрения или "пограничное" шизофреническое расстройство. Это можно понять, поскольку у многих из этих больных существуют серьезные психологические проблемы, которые часто требуют интенсивного терапевтического вмешательства в стационарных условиях. Дополнительно необходимо указать, что правильное выставление диагноза и назначение оптимального медикаментозного лечения больным с характерологическими расстройствами затрудняется недостаточно четким выделением возможных коморбидных состояний. Таким образом, задачи терапии становятся более сложными, когда у больного наблюдаются два расстройства (например, шизофрения или депрессия плюс пограничное расстройство личности), и лечение основных форм психических расстройств не обязательно подразумевает адекватное лечение коморбидного личностного расстройства. Тут следует напомнить, что SSRI обладают специфическим действием в отношении обсессивно-компульсивной симптоматики, не связанным с их антидепрессивным действием, а их эффективное применение (так же, как и препаратов ИМАО) при социальной фобии отнюдь не ассоциируется с существованием коморбидной депрессии. Следовательно, может существовать

возможность разработки аналогичных схем специфической лекарственной терапии личностных расстройств независимо от коморбидных психических расстройств, соответствующих первой оси нозологической систематики.

Существует также вероятность того, что личностные расстройства и основные формы психических расстройств не имеют четкого изоморфизма. Характерологическое расстройство может оказаться психологическим состоянием, возникающим у больных только при наличии основных форм психических расстройств, таких как шизофрения, атипичная депрессия или социальная фобия. Одним из примеров может быть маниакальное состояние, которое проявляется и расстройством межличностного поведения в виде стремления воспользоваться чьей-то слабостью, склонностью к спорам, аферам и интригам в отношении к служащим. Этот симптомокомплекс полностью исчезает при лечении таких больных стабилизаторами настроения.

В целом основные формы психических расстройств, коморбидные личностным расстройствам, необходимо всегда распознавать и лечить соответствующим образом. Это не влияет на основное и самостоятельное личностное расстройство, однако часто вызывает существенное симптоматическое улучшение. **При таком подходе подразумевается направленность лекарственной терапии на определенные симптомы, а не на специфическое личностное расстройство.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Davis JM, Janicak PG, Ayd FA Jr. Psychopharmacotherapy of the personality disordered patient. *Psychiatric Ann* 1995; 25(10): 614-620.
2. Ayd F. Psychopharmacologic treatment of personality disorders. *Int Drug Ther News* 1990; 25 (4): 1-2.
3. Widiger TA, Frances AJ. Epidemiology, diagnosis, and comorbidity of borderline personality disorder. In: Tasman A, Hales RE, Frances AJ, eds. *Review of psychiatry*. Vol 8. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1989; 8.
4. New AS, Trestman RL, Seiver LJ. The pharmacotherapy of borderline personality disorder. *CNS Drugs* 1994; 2: 347-354.

5. Gardner DL, Cowdry RW. Alprazolam induced dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1985; 142:98-100.
6. Hedberg DL, Houck JH, Glueck BC Jr. Tranylcypromine-trifluoperazine combination in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1971; 127: 1141-1146.
7. Cowdry RW, Gardner DL Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:111-119.
8. Soloff PH, Cornelius J, George A, et al. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 377-385.
9. Coccaro EF, Astill JL, Herbert JA, et al. Fluoxetine treatment of impulsive aggression in DSM-III-R personality disorder patients. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 373-375.
10. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, et al. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:151-154.
11. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, et al. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:116-120.
12. Markowitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, et al. Fluoxetine treatment of borderline and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1064-1067.
13. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989; 13: 885-893.
14. Kavoussi RJ, Liv J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disorder patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:137-141.
15. Salzman C. Effect of fluoxetine on anger in borderline personality disorder [Abstract]. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10 (Suppl 1) 826.
16. Links PS, Steiner M, Boiageo BA, et al. Lithium therapy for borderline patients: preliminary findings. *J Pers Disord* 1990; 4:173-181.
17. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 519-522.
18. Soloff PH, George A, Nathan RS, et al. Paradoxical effects of amitriptyline on borderline patients. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1603-1605.
19. Cole JO, Salomon M, Gunderson J. Drug therapy in borderline patients. *J Clin Psychiatry* 1984; 5: 249-254.

20. Klein DF. Chlorpromazine-procylidine combination, imipramine and placebo in depressive disorders. *Can Psychiatric Assoc J* 1966; 11 (Suppl 1): 146-149.
21. Fink M, Klein DF, Kramer JC. Clinical efficacy of chlorpromazine-procylidine combination, imipramine and placebo in depressive disorders. *Psychopharmacologia* 1965; 7 (1): 27-36.
22. Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, et al. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 519-523.
23. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:680-686.
24. Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, et al. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 535-549.
25. Brinkley JR, Beitman BD, Friedel RO. Low-dose neuroleptic regimens in the treatment of borderline patients. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:319-326.
26. Leone NF. Response of borderline patients to loxapine and chlorpromazine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 148-150.
27. Frankenberg FR, Zanarini MC. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 1993; 34:402-405.
28. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, et al. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of responses. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 238-246.
29. Serban G, Seigel S. Responses of borderline and schizotypal patients to small doses of thiothixene and haloperidol. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1455-1458.
30. Cornelius JR, Soloff PH, George A, et al. Haloperidol versus phenelzine in continuation therapy of borderline disorder. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29: 333-337.
31. Teicher MH, Glod CA, Aaronson ST, et al. Open assessment of the safety and efficacy of thioridazine in the treatment of patients with borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1989; 25: 535-549.
32. Gardner DL, Cowdry RW. Development of melancholia during carbamazepine treatment in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6: 236-239.

33. Mann J, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 1027-1033.
34. Sheard MH, Marini JL, Bridges CL, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry* 1976; 133:1409-1413.
35. Schiff HB, Sabin TD, Geller A, et al. Lithium in aggressive behavior. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1346-1348.
36. Liebowitz MR, Klein DF. Interrelationship of hysteroid dysphoria and borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1981; 4 (1): 67-68.
37. Rifkin A, Quitkin F, Carrillo C, Blumberg AG, Klein DF. Lithium carbonate in emotionally unstable character disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27: 519-523.
38. Munro A. Monosymptomatic hypochondriacal psychosis. *Br J Hosp Med* 1980; 24: 34-38.
39. Hymowitz P, Frances A, Jacobsberg L, et al. Neuroleptic treatment of schizotypal personality disorder. *Compr Psychiatry* 1986; 27: 267-271.
40. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, et al. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiothixene vs placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43:680-686.
41. Schulz SC. The use of low dose neuroleptics in the treatment of "schizo-obsessive" patients. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1318-1319.
42. Klein DF. Importance of psychiatric diagnosis in the prediction of clinical drug effects. *Arch Gen Psychiatry* 1967; 16:118-126.
43. Baer L, Jenike MA, Ricciardi JN, et al. Standardized assessment of personality disorders in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 826-830.
44. Holt CS, Heimberg RG, Hope DA. Avoidant personality disorder and the generalized subtype of social phobia. *J Abnorm Psychol* 1992; 101:318-325.
45. Schneier FR, Spitzer RL, Gibbon M, Fyer AJ, Liebowitz MR. The relationship of social phobia subtypes and avoidant personality disorder. *Compr Psychiatry* 1991; 32:1-5.
46. Liebowitz MR. Pharmacotherapy of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl 12): 31-35.
47. Tancer ME. Neurobiology of social phobia. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (Suppl 12): 26-30.

Больные пожилого возраста

Общезвестно, что пожилые люди особенно чувствительны к действию лекарственных веществ. Тому существует много причин. Так, возраст влияет на следующие функциональные системы:

- Сердечно-сосудистую систему, уменьшая сердечный выброс и кровенаполнение других органов.
- Почечную функцию, замедление которой происходит в результате снижения кровотока и уровня гломерулярной фильтрации.
- Функцию печени, которая часто бывает нарушена.

Наряду с этими соматическими расстройствами часто наблюдаются органические нару-

шения головного мозга.

В связи с этим практический врач до назначения психоактивных лекарственных препаратов должен полностью изучить соматическое

21**

состояние больного пожилого возраста, а также должен собрать подробные сведения о ранее применявшихся лекарственных средствах: обо всех назначениях за последние шесть месяцев, всех безрецептурных препаратах, которые пожилые люди часто принимают в целях самолечения, а также об употреблении алкоголя. Подобная индивидуальная история лекарственной терапии часто подтверждает одновременное использование множества лекарственных средств, выписанных врачами, которые, как правило, не знают о назначениях других врачей. Правильно собранная история лекарственной терапии помогает выявить:

- *Несоблюдение больным режима лекарственной терапии.*
- *Потенциальные или существующие осложнения в результате лекарственного взаимодействия.*

- Неправильные назначения или режим приема лекарственных препаратов.

И наконец, качественно собранная лекарственная история зачастую указывает, что ятрогенная множественная лекарственная терапия ухудшает как соматическое, так и психическое состояние здоровья в пожилом возрасте.

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

Возрастные физические изменения часто приводят к изменениям в фармакологическом действии лекарственных средств. Так, процесс абсорбции и распределения лекарств модифицируется в связи с изменениями кровотока, строения тела, метаболизма в печени, процесса связывания с белками и процесса почечного выведения. Также, с возрастом наступают изменения в чувствительности рецепторов (т. е. фармакодинамические изменения). У больных пожилого возраста нельзя упускать из виду проблему употребления алкоголя в связи с тем, что он оказывает значительное влияние на процесс клиренса многих лекарственных препаратов.

Специалист, помнящий о возрастных изменениях в фармакокинетике лекарств, выписывая психотропные препараты больному, должен:

- Стремиться начинать лечение с использованием *низких дозировок*.
- Проводить *повышение дозировок постепенно* с незначительным увеличением количества и с промежутками в несколько дней или недель.
- Назначать *лекарств как можно меньше*.
- Осуществлять *регулярное наблюдение* за терапевтическим действием лекарств и появлением побочных явлений.
- Проводить при необходимости *лекарственный мониторинг*.
- Сотрудничать с больным при выработке максимально *индивидуализированного и простого режима* приема лекарств, в том числе договариваясь о необходимости прекращения приема всех препаратов, в которых нет первоочередной необходимости.
- Проводить постоянную работу с больным для обеспечения соблюдения режима приема лекарств, упрощая этот режим и максимально сокращая общее количество принимаемых таблеток.

СОБЛЮДЕНИЕ БОЛЬНЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА

Соблюдение терапевтического режима при приеме психотропных препаратов может быть поддержано с помощью полного информирования больного пожилого возраста об ожидаемых результатах лечения, а также вовлечения родственников больного в этот процесс в качестве достаточно осведомленных помощников. Это может быть достигнуто путем объяснения как больному, так и его родственникам смысла лекарственной терапии. При этом можно использовать рекомендации Blackwell, которые включают следующее:

- Рациональная и эффективная *терапия часто зависит от тех пояснений*, предложенных больному, которые влияют на его ожидания, реакцию и готовность к соблюдению режима и способность переносить возникающие побочные явления.
- *Правильно проведенное собеседование* предполагает последующую информированность больного о следующем:
 - *Наименовании* лекарственного средства.
 - *Форме выпуска и внешнем виде* лекарственного средства.
 - *Режиме приема и дозировке*.
 - *Основании для его назначения*.
 - Предполагаемой скорости наступления *терапевтической реакции* и ее выраженности.
 - Наиболее частых или наиболее беспокоящих *побочных явлений*.
 - *Предполагаемой продолжительности* терапии.
- Побочные явления следует объяснять в такой форме, которая не вызывает ненужные панику или опасения. Не следует пренебрежительно относиться к такому объяснению, однако его форма должна быть выбрана с учетом клинического состояния больного. Больной шизофренией в состоянии беспокойства вряд ли многое поймет из этого объяснения, но

даже его минимальная ответная реакция позволит в большей степени рассчитывать на его сотрудничество при проведении терапии. Для больных в депрессивном, тревожном или обсессивном состояниях требуется неоднократное повторное подтверждение того, что в результате терапии у них не сформируется лекарственная зависимость. Часто также необходимо объяснять, почему терапевтическая реакция может несколько запаздывать, а побочные явления — возникать несколько раньше.

- В некоторых случаях при ведении больных шизофренией или суицидальных больных следует также предлагать *пояснения их родственникам, которые берут на себя ответственность, в других случаях чрезвычайно важно, чтобы сам больной брал полную ответственность и контроль за лечением на себя.* Последнее следует объяснять больным, которые стремятся возложить бремя ответственности за лечение исключительно на врача.
- И наконец, очень важно, чтобы больной был предупрежден о *возможных проявлениях лекарственного взаимодействия* и о том, что прием лекарств *может влиять на выполнение определенных видов деятельности*, таких как вождение автомобиля [1].

НАЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ БОЛЬНЫМ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Продуманная психофармакотерапия больных пожилого возраста предполагает, что в большинстве случаев количество назначаемых лекарственных средств должно быть минимальным. Stubbs подчеркивал:

"Необходимо, чтобы люди преклонного возраста были психически активны, социально активны и физически активны (и именно в таком порядке). Наибольшее удовлетворение им приносит ощущение собственной независимости и удобства. Поддержание этого и должно быть целью лечения. Но часто происходит прямо противоположное. Лекарственные назначения не всегда бывают простыми, и поэтому их могут принимать неправильно, или же больные требуют, чтобы их проводил кто-то другой. Слишком частые дозировки отнимают много вре-

мени, нарушают сложившийся уклад жизни и могут в дальнейшем привести к несоблюдению режима лечения. Малоэффективные или не очень необходимые лекарственные назначения можно назвать расточительством. Момент возникновения озабоченности собственным здоровьем и является точкой отсчета, с которой мы начинаем подвергать опасности наше здоровье и которая означает начало ипохондрии. Большое количество используемых лекарств для многих людей является подтверждением их опасений по поводу собственного здоровья. Может быть, поддерживать у больного бодрость и веру в собственное здоровье — вот самое ценное, что может сделать для него врач. Пренебрежение этим свидетельствует о непрофессионализме. Слишком часто несостоятельность наших больных усиливается или даже возникает в связи с предписываемыми им лекарствами.

Обычно всегда существует возможность обсудить с больным предлагаемое лечение и его ожидаемые результаты. Некоторые больные могут просить о том, чтобы лечение было максимально простым. Многие из них по-настоящему приободряются, убедившись, что уменьшение количества лекарств не привело к ухудшению самочувствия. Если у больного имеются расстройства памяти и нечеткость понимания происходящего, врач должен сам взвесить практическую значимость предполагаемых результатов лечения.

Следует избегать назначения седативных и снотворных средств людям преклонного возраста. Эти препараты могут вызвать у них дальнейшее снижение интеллектуальных способностей. Прием всего лишь половины таблетки нитразепама на ночь может вызвать у некоторых людей ухудшение памяти и расстройство координации движений. Отмена подобных назначений приводит к восстановлению свободы психологического и двигательного функционирования. С приемом седативно-снотворных средств часто можно связывать такие явления, как помрачение сознания, обмороки, переломы, страхи, расстройства мочеиспускания, асоциальные поступки и агрессия" [2].

Несмотря на очевидность вышесказанного, многие больные пожилого возраста после посещения своего врача не имеют ни малейшего представления о тех лекарствах, которые им были выписаны. По возможности пожилым людям следует воспроизводить устные инструкции по поводу лечения в письменном виде, так как достаточно часто они, придя домой, не могут вспомнить сказанное им и теряются в ситуациях появления побочных явлений или не зна-

ют, что им делать после пропущенной дозировки препарата. Следует также сообщать эти рекомендации родственникам больных.

В заключение необходимо отметить, что наличие соматических расстройств, прием других, непсихотропных лекарственных средств, наступающие возрастные изменения, снижение возможностей определенных функциональных систем (например, головного мозга, почек) создают значительные трудности при проведении лекарственной терапии людям пожилого возраста.

Антипсихотические препараты

Как правило, психотические расстройства у гериатрических больных напоминают таковые у более молодых больных. Более того, клинические проявления шизофрении или маниакальных состояний у длительно болеющих одинаковы, как при их первичном появлении в конце 2-го десятилетия жизни, так и в возрасте 70-80 лет. Общие принципы лечения поэтому остаются прежними, однако можно говорить об определенных тактических изменениях в позднем возрасте. Например, как отмечалось выше, пожилые люди часто страдают соматическими расстройствами и поэтому принимают большое количество различных лекарственных средств. Таким образом, вероятность лекарственного взаимодействия между психотропными и другими препаратами часто осложняет процесс лечения у больных пожилого возраста. Соматическое заболевание само по себе может также влиять на терапию психотропными препаратами. К примеру, больные, страдающие сердечными блокадами в большей степени подвержены побочному действию некоторых трициклических антидепрессантов в виде нарушений сердечной проводимости.

Определенные вероятные возрастные изменения, как то: снижение количества холинергических нейронов или болезнь Альцгеймера, могут усиливать проявления антихолинергического действия многих антипсихотических и антидепрессивных препаратов. **Таким образом, у больных пожилого возраста наблюдается повышенная чувствительность к**

этому действию препаратов, которая выражается в формировании центрального антихолинергического синдрома [3]. Это состояние характеризуется нарушением немедленной памяти, помрачением сознания, дезориентировкой, яркими зрительными галлюцинациями, часто напоминающими другие психотические расстройства, такие как шизофрения или психотическая депрессия.

Обычно больным пожилого возраста, страдающим шизофренией, психотической депрессией или манией требуется назначение антипсихотических препаратов. Для большинства, но не для всех, больных пожилого возраста требуемая дозировка антипсихотических препаратов существенно ниже, чем дозировка препарата у больных более молодого возраста. У большинства больных терапевтическая реакция появляется в ответ на малые дозировки, к тому же у них возникают тяжелые осложнения при дозировках, которые существенно ниже тех, что требовались им в другом возрасте. Практический врач всегда должен начинать лечение таких больных с минимально возможной дозировки и повышать ее как можно медленнее. У части больных пожилого возраста дозировки препаратов могут быть средними или даже высокими.

Купирование состояния ажитации

Одной из важных клинических проблем при лечении как дементных, так и недементных больных является купирование состояния ажитации, которая часто возникает в домах-интернатах для престарелых, государственных больницах или если больные живут у себя дома. Это состояние не следует путать с проявлениями шизофрении, мании, психотической депрессии или простого генерализованного тревожного расстройства. Как ни странно, это состояние практически не изучалось ни в открытых, ни в контролируемых испытаниях, несмотря на величину популяции людей пожилого возраста и частую встречаемость подобного расстройства. Опытные психиатры, специализирующиеся в области гериатрии, для купирования состояния ажитации рекомендуют малые дозы антипсихотических препаратов [4-6]. Эти препараты очень часто бывают эффективными при купи-

ровании состояния ажитации, что позволяет некоторым ученым высказывать предположение об общих физиологических механизмах в развитии психотических состояний и ажитации. Несомненно, эмпирические данные свидетельствуют о том, что антипсихотические препараты эффективны в терапии состояний ажитации, а анксиолитические препараты при тех же состояниях обычно малоэффективны. Однако мы точно не знаем, являются ли антипсихотические препараты единственными показанными препаратами при состояниях ажитации у больных пожилого возраста, у которых раньше никогда не наблюдались психотические состояния. Частично это связано с тем, что в ходе большинства научных исследований ажитированных больных, не страдавших в прошлом психотическими расстройствами, включают в одну группу с больными шизофренией, психотической депрессией или другими основными формами психических расстройств, сопровождающихся состояниями возбуждения. В результате выработка обобщенных терапевтических показаний для больных в состоянии ажитации не представляется возможной. Правильно спланированное исследование должно включать только больных с установленным вторичным происхождением психотической симптоматики как следствия возраста или органического поражения головного мозга.

По нашим сведениям, до настоящего времени было проведено только два контролируемых двойных слепых исследования [7, 8].

Данные обоих показывают, что при терапии состояний ажитации у больных пожилого возраста антипсихотические препараты обладали преимуществом по сравнению с плацебо. Также было проведено пять двойных слепых исследований в гериатрических государственных стационарах по поводу лечения больных с органическими психотическими расстройствами [9-13] (табл. 14.3).

Известен ряд исследований, целью которых было изучение психотических состояний как последствий различных органических поражений головного мозга [14]. Эта популяция, конечно, должна включать больных пожилого возраста с признаками органического слабоумия и явлениями ажитации, которые несколько отличаются от обычных пациентов в домах-интернатах для престарелых, где основную проблему представляют признаки деменции, а не психотические симптомы.

Эти ограниченные данные свидетельствуют, что антипсихотические препараты имеют несомненное преимущество по сравнению с плацебо (как при рассмотрении их в отдельности, так и при обобщении их с помощью мета-анализа).

Терапевтический кальвинизм при лечении состояний ажитации в домах-интернатах для престарелых

Несомненно, что больные пожилого возраста, принимающие различные лекарственные средства в большей степени подвержены послед-

Таблица 14.3.

Лекарственное лечение психотических состояний органического происхождения

Исследование	Число больных	Число больных с положительной терапевтической реакцией на антипсихотические препараты, %	Число больных с положительной терапевтической реакцией на плацебо, %	Различие, %
Hamilton L, Bennett J (1962) Sugerman A и др. (1964) Rada R.	27 18 42 59 363	22 56 45 35 79	0 0 20 9 43	22 56 25 26 36
Итого	509	66%	35%	31%

Среднее квадратическое отклонение равно 64; $p=1 \times 10^{-5}$.

ствиям взаимодействия лекарства с лекарством, лекарств с болезненным процессом и лекарств с процессом возрастных изменений. У больных с органическим поражением головного мозга назначение седативных средств может ухудшить и без того нарушенные познавательные функции, что, в свою очередь, ведет к нарушению поведения. Аналогично врачи должны избегать назначения препаратов с антихолинергическим действием, которые могут избирательно вызывать ухудшение памяти у больных, страдающих мнестическими расстройствами. Например, дифенгидрамин не может быть антигистаминным или седативным препаратом выбора у больных пожилого возраста, поскольку он обладает существенными антихолинергическими свойствами. Кальвинистический подход в последнее время возобладавал, и это привело к тому, что многие препараты стали считаться не только не необходимыми, но и даже вредными. Так, в одном сообщении указывается, что сокращение количества выписываемых лекарств не привело к дополнительным расходам по содержанию больных в домах-интернатах для престарелых и было связано только с незначительным ухудшением в состоянии больных [15].

Такая позиция выразилась в том, что федеральные органы, основываясь на документах о неправильном использовании лекарственных средств, предписали значительно сократить использование психотропных препаратов. Эмпирические исследования показали, что в результате этого в течение первого года после выхода инструкций использование антипсихотических препаратов сократилось на 37% при уменьшении назначаемых дозировок препаратов на 20%. Однако при этом вырос уровень смертности среди пациентов домов-интернатов. Последнее было отмечено и в нашем эмпирическом исследовании, когда в группе плацебо были зафиксированы четыре случая смерти [7]. Следовательно, существует вероятность, что нелеченные состояния ажитации могут способствовать декомпенсации части больных пожилого возраста, что ведет к значительному повышению уровня заболеваемости и даже смертности.

Мы склоняемся в пользу рационального отношения к выбору медикаментозных препаратов и не соглашаемся с представлением, что все лекарства являются вредными и служат исключительно для того, чтобы облегчать жизнь персоналу. В этом смысле огромное значение имеет подбор дозировок препаратов опытным путем, что требует обязательного наблюдения и регулярных оценок со стороны персонала.

Антидепрессанты

Частота возникновения депрессивной симптоматики в общей популяции людей старше 65 лет составляет 15% [16]. Распространенность депрессивного расстройства среди людей пожилого возраста составляет приблизительно 3%. Интересно, что у 13% людей, принятых в дома-интернаты для престарелых, в течение первого года пребывания там развивается депрессивное расстройство. Предрасположенность людей пожилого возраста к возникновению депрессивного состояния выше, чем у более молодых людей. Это определяется:

- Наличием сопутствующих *соматических расстройств*.
- Хроническими *болевыми синдромами*.
- *Значительным количеством принимаемых лекарственных препаратов*, как выписываемых, так и безрецептурных.
- *Огорчениями и потерями*, присущими этому возрастному периоду.
- *Социальной изоляцией*.

Депрессия является одним из типичных психологических состояний в позднем возрасте, однако она часто не диагностируется или принимается за проявления другого расстройства (например, деменция). Например, многие больные пожилого возраста жалуются на нарушения познавательных функций или на выраженные соматические признаки, которые соответствуют другим часто встречающимся или сопутствующим соматическим заболеваниям. Однако эти жалобы, как правило, не сопровождаются четкими объективными физическими признаками соматических расстройств.

Депрессия в позднем возрасте может быть подразделена на два подтипа — с ранним началом (первый эпизод возникает в возрасте до 60 лет) и с поздним началом (первый эпизод возникает после 60 лет). Такое подразделение имеет практическую ценность, особенно для позднего подтипа, при котором:

- Начало обычно *провоцируется соматическими расстройствами*.
- Более высока частота расстройств *познавательной сферы*, корковой атрофии, изменений белого вещества мозга.
- *Генетические и фенотипические* факторы могут иметь большее значение.
- Реже существуют указания на наличие депрессивного расстройства в *семейном анамнезе*.
- Более часты *расстройства сна при засыпании, ажитация, ипохондрические симптомы и атипичные признаки*.
- Более высок *уровень смертности*.

Например, частота завершенных самоубийств среди людей в возрасте 80-84 года в два раза выше, чем в общей популяции населения (25,5 по сравнению с 12,4 на 100 тыс. населения).

При подборе антидепрессивной терапии для больных этой возрастной категории следует оценивать ряд факторов. Для достижения терапевтического эффекта, в дополнение к тщательному соматическому обследованию, о котором говорилось выше в этой главе и в гл. 1, следует всегда учитывать:

- Социальное положение больного и возможную *социальную поддержку*.
- Степень *независимости* больного.
- *Материальное состояние* больного.

По этим так же, как и по другим причинам (такими как изменение социальной роли больного, наличие хронических соматических расстройств) в обязательные лечебные мероприятия при терапии депрессивных расстройств должен входить комплекс социально-психологических методов воздействия.

Другой существенной проблемой является то, что этим больным часто назначается чрезмерное или недостаточное лечение. Первое свя-

зано с тем, что мало внимания уделяется различным возрастным фармакокинетическим и фармакодинамическим факторам. Последнее определяется излишне консервативным подходом при учете врачом возраста больного и сопутствующих соматических заболеваний. И наконец, важной проблемой у больных этой возрастной группы является частое несоблюдение терапевтического режима (намеренное или по другим причинам).

Выбор антидепрессанта

Данные о рандомизированных клинических испытаниях лекарств в этой возрастной группе больных весьма ограничены. В целом выбор лекарственного средства для больных пожилого возраста определяется теми же факторами, что и больных более молодого возраста (см. гл. 7). Больше внимание следует уделять оценке профиля побочных свойств лекарственного средства, значению лекарственного мониторинга для определения адекватности дозировки препарата и недопущения токсических или субтерапевтических концентраций. Например, трициклические антидепрессанты не могут быть препаратами первого выбора для больных с нарушениями сердечной проводимости. У соматически благополучных пожилых больных тем не менее *осторожное применение вторичных аминов трициклических антидепрессантов*, таких как нортриптилин или дезипрамин, может быть вполне оправданным благодаря тому, что для них хорошо известна величина терапевтической концентрации в крови, доказана их эффективность и четко установлен профиль побочных свойств. Применяя SSRI, можно избежать некоторых наиболее серьезных осложнений, возникающих при назначении трициклических антидепрессантов. Таким образом, если материальная сторона не является проблемой, SSRI могут стать средствами первого выбора. *Тразодон и бупропион* также могут представлять интерес в связи с тем, что анти-холинергическое и сердечно-сосудистое действие у них выражено слабо. При умеренном снижении настроения можно пробовать кратковременные назначения *психостимуляторов*, таких *юааметилфенидат*.